TRATAT DE MEDICINĂ
NEUROLOGIE

TRATAT DE MEDICINĂ

NEUROLOGIE

Editat de: D. J. Weatherall, J. G. G. Ledingham şi D. A. Warrell

Traducere din limba engleză, după ediţia a treia:
Coordonator: **V. Apostol**

EDITURA TEHNICĂ
Bucureşti, 2000

Adresa: **S.C. Editura Tehnică S. A.**
Piaţa Presei Libere 1
33 Bucureşti, România
cod 71341

Redactor: **Olga Stoian**
Tehnoredactor: **Andreea Staicu**
Procesare PC: **Mariana Gheorghiţă**
Coperta: **Simona Dumitrescu**
Vlad Oancea

Bun de tipar: 10.07.2000 Coli tipo: 54,5
C.Z.: 616.8
ISBN: 973-31-1205-4

Prefaţă

Prezentul volum reprezintă traducerea în limba română a capitolelor 24 (Neurologia) şi 25 (Bolile musculaturii voluntare) din „Oxford Texbook of Medicine", ediţia a III-a, din 1995.

Valoarea ştiinţifică a acestui tratat care însumează 33 de capitole cuprinse în aproape 4500 de pagini este remarcabilă nu numai prin sistematizarea unei uriaşe cantităţi de informaţii cu mare relevanţă pentru ştiinţa medicală actuală, ci şi prin actualizarea acestor date într-un domeniu aflat în permanentă evoluţie.

Personalităţi ilustre ale medicinei britanice din domeniul neurologiei şi al bolilor musculare prezintă în mod atractiv subcapitolele care alcătuiesc acest volum. Ordonarea datelor clasice şi recente, îmbinarea şi expunerea lor clară sunt tot atâtea motive de satisfacţie pe care sperăm ca şi cititorul de limbă română să le regăsească în prezenta traducere, care s-a dorit a fi cât mai fidelă, respectând spiritul şi, de câte ori a fost posibil, litera originalului. Dacă am reuşit în această încercare, suntem convinşi că am îndeplinit un act de cultură medicală necesar în literatura românească de specialitate.

Volumul prezent se adresează medicilor neurologi şi celor de alte specialităţi care doresc să-şi actualizeze cunoştinţele din domeniu, dar mai ales studenţilor în medicină şi rezidenţilor care fac primii paşi în lumea ştiinţifică a profesiei medicale. Pe structura acestei lecturi de bază, completată în urma consultării permanente a revistelor ştiinţifice de profil, se poate dobândi o înaltă competenţă neurologică, fără de care practica de fiecare zi în folosul bolnavilor rămâne o iluzie periculoasă.

Dr. **Virgil Apostol**,
coordonatorul ştiinţific al traducerii
din limba engleză

Traducerea din limba engleză îngrijită de dr. **Virgil Apostol**, medic primar neurolog, doctor în ştiinţe medicale, în colaborare cu un colectiv din *Clinica Neurologică* a *Spitalului Universitar „N. Gh. Lupu"*, Bucureşti, alcătuit din: dr. ***Dan-Mihai Pasatta*** (subcap. 2.1-2.6; 4.1-4.3), dr. ***Elena Constantinescu*** (subcap. 3.9-3.11; cap.10), dr. ***Carolina Gubavu-Ionete*** (subcap. 15.1-15.5), dr. ***Ioana Creţescu*** (subcap. 3.1-3.3; cap. 18), dr. ***Sanda Nica*** (cap. 14; 16; subcap.17.1), dr. ***Inimioara Cojocaru*** (subcap. 3.7-3.8; 4.4-4.5; 7.1-7.5), dr. ***Mădălina Stanciu*** (cap. 5; 8; 9), dr. ***Mircea Oprică*** (subcap. 3.4-3.6) şi cu participarea medicului rezident în neurologie ***Adina Petre*** şi a studentului în medicină ***Mihai V. Apostol.***

Cuprins

1.Introducere

J. NEWSOM - DAVIS ŞI M. DONAGHY
(*Traducerea: Virgil Apostol*)

Punctele de vedere tradiţionale conform cărora diagnosticul neurologic necesită o abilitate medicală deosebită şi că bolile neurologice sunt în general de cauză necunoscută şi sunt netratabile pierd din ce în ce mai mult din valabilitate. Deşi istoricul bolii continuă să direcţioneze examinarea clinică şi investigarea pacientului, creşterea preciziei diagnostice se bazează pe tehnici de investigaţie recent descoperite. Descifrarea etiologiei bolilor neurologice la care au participat cercetări de genetică şi imunologie au permis apariţia unor noi posibilităţi terapeutice. Perspectivele multor bolnavi neurologici s-au îmbunătăţit; în mod corespunzător, practica neurologică tinde să se transforme din una clinică în una ambulatorie, mai ales în privinţa îngrijirii de lungă durată.

Epidemiologie

În Marea Britanie, în fiecare an, 9,5% din populaţie consultă medicul generalist într-o problemă neurolgică şi aproape 7% dintre aceştia sunt îndrumaţi într-un spital de specialitate. Cele mai frecvente suferinţe pentru care este solicitat neurologul sunt, în ordinea frecvenţei, următoarele: durerea de cap, epilepsia sau alte stări de suspendare temporară a conştienţei, suferinţele nervilor periferici sau radiculare, bolile cerebrovasculare, anxietatea, depresia şi tulburări ale personalităţii, scleroza multiplă, tulburările motilităţii, demenţa. Dar, neurologul trebuie să fie capabil să recunoască o mulţime de alte tulburări mult mai rare ca, de exemplu, tumori ale sistemului nervos, boli imunologice şi cu transmisie genetică, neuroinfecţii. Unele din aceste boli mai rare necesită terapii specializate, sfat genetic, aprecieri prognostice. Tabelul 1.1 ilustrează incidenţa şi prevalenţa unor boli neurologice, cifre existente în banca de date a Clinicii Mayo.

***Tabelul 1.1.* Media anuală aproximativă a incidenţei şi prevalenţei bolilor neurologice la 100 000 locuitori în emisfera vestică (modificată după Kurland, 1980)**

	Incidenţă	Prevalenţă
Boli cerebrovasculare	200	500
Epilepsie	40	500
Paralizie facială periferică Bell	20	–
Parkinsonism	20	200
Tumori cerebrale primitive	10	40
Scleroză multiplă	2	50
Sindrom Guillain - Barré	1	0
Boala neuronului motor	1	5
Corea Huntington	0,5	6
Polimiozite	0,5	6
Miastenia gravis	0,4	8
Boala Charcot - Marie - Tooth	–	2
Ataxia Friedreich	–	1

Diagnosticul clinic

Anamneza este baza diagnosticului neurologic. Modul de apariţie şi ritmul agravării unui simptom este fundamental pentru aprecierea procesului patologic. Debuturi bruşte, ictale, au loc în atacuri vasculare cerebrale şi în epilepsii; o progresie lentă a simptomelor este caracteristică tumorilor şi bolilor neuro-degenerative; alternanţa între acutizări şi remisiuni este tipică pentru scleroza multiplă şi alte boli neurologice inflamatorii. Multe boli neurologice sunt caracterizate prin simptome "negative" (de deficit) care implică pierderea unor funcţii normale. Simptomele "pozitive" pot sugera diagnostice specifice, de exemplu convulsiile pentru unele epilepsii, un anumit tip de tremor pentru boala Parkinson. Martorii oculari sau anturajul bolnavului pot aduce date importante despre suferinţa acestuia dacă este vorba de o anume criză de epilepsie sau de instalarea unei demenţe. Deseori, simptomele specifice trebuie căutate întrebând bolnavul sau anturajul fără însă ca medicul să influenţeze în vreun fel răspunsul acestora.

De obicei, examinarea neurologică confirmă informaţiile anticipate de anamneză. Examenul obiectiv este valoros pentru a determina, de exemplu, originea anatomică a unei scăderi de forţă musculară. Descoperirea neaşteptată a unui semn obiectiv anormal cum ar fi răspunsul plantar în extensie sau edemul papilar vor modifica crucial sugestiile anamnestice cum ar fi deficitele motorii funcţionale (psihogene) sau o cefalee benignă ce urmeaza unei stări de încordare psihică. Bolnavii cu suferinţe psihogene sau cu boli neurologice cu simptomatologie psihogenă supraadăugată vor da răspunsuri inconsistente la testările examenului neurologic obiectiv sau vor avea abilităţi motorii discrepante observate la mers, îmbrăcare, diverse teste motorii.

Într-o fază ulterioară a examinării, recomandarea unor investigaţii paraclinice poate avea efecte imprevizibile asupra psihicului bolnavului. De exemplu, simpla recomandare pentru efectuarea unei examinări CT cerebrală (tomografie axiala computerizată cerebrală) poate relaxa bolnavul din punct de vedere psihic sau, dimpotrivă, îl poate speria considerând că medicul are în vedere o suferinţă neurologica serioasă. Investigarea antecedentelor heredocolaterale neurologice este dificilă la bolnavi cu arbore genealogic incomplet cunoscut de aceştia sau de familiile acestora. Vorbind pacientului, atunci când este cazul, de o boală progresivă cu invalidări viitoare sau cu evoluţie fatală, trebuie împletită cu grijă onestitatea medicală cu compasiunea medicului. Conspiraţia cu rudele bolnavului, secretul unei boli fatale faţă de bolnav trebuie evitate deoarece mai târziu, în evoluţie, când bolnavul are nevoie de un anumit tip de relaţii interumane, va avea o încredere erodată în semenii săi. Confruntarea medic – bolnav de tip deschis este rareori benefică pentru bolnavi cu suferinţe psihogene; în aceste cazuri, mai benefică este asigurarea bolnavului că nu există date obiective care să susţină un diagnostic de boală gravă, iar un tratament antidepresiv al unei posibile depresii ar trebui administrat.

Invalidități în bolile neurologice

Bolile neurologice constituie o cauză majoră pentru invalidări de lungă durată. Iată câteva exemple: traumatismele craniocerebrale, sechelele după boli vasculare cerebrale, scleroza multiplă, paraliziile de diferite etiologii, epilepsiile. Tehnicile de reabilitare explorează ce ar putea fi făcut pentru corectarea unor tulburări cognitive rezultate din afectarea structurală a creierului de cauză neurologică. Alegerea între tratamentul în clinici de reabilitare și reabilitarea la domiciliul bolnavului depinde de facilitățile de care acesta dispune la domiciliu în raport cu gradul său de invalidare. În mod ideal, tratamentul recuperator ar trebui făcut de o echipă care să includă specialiști în reeducarea vorbirii, în terapie ocupațională, fizioterapeuți, infirmiere, asistenți sociali, toți coordonați de un medic specializat în recuperarea bolnavilor neurologici. De asemenea, reprezentanți ai unor instituții caritabile pot avea un aport suplimentar important mai ales în procurarea unui echipament care să minimizeze disconfortul sechelelor neurologice. Multe boli neurologice nu permit pacienților să conducă în siguranță autovehicule, ceea ce influențează profund relațiile sociale și profesionale ale acestora; este cazul bolnavilor cu epilepsie sau cu sechele după boli cerebrovasculare. Această interdicție trebuie explicată cu grijă bolnavului pentru a nu îi produce stări suplimentare de frustrare.

Progrese recente

În ultimii ani, dezvoltarea tehnicilor de neuroimagistică a revoluționat acuratețea diagnosticului bolilor sistemului nervos central. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) completează tomografia axială computerizată (CT) în obținerea unui diagnostic precis în neurochirurgie și neurologie. RMN reduce în mod substanțial practica unor investigații invazive neurologice sau neurochirurgicale, ca mielografia, și permite vizualizarea unor structuri ale sistemului nervos care altădată rămâneau obscure din punct de vedere al investigațiilor paraclinice. RMN cu administrare de gadolinium poate releva defecte ale barierei hemato-encefalice în scleroza multiplă, și permite cu siguranță aprecierea progresiei bolii, pe de o parte, și a eficienței tratamentului, pe de altă parte. Ca instrument pentru cercetarea clinică, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) poate deosebi procesele degenerative cerebrale corticale de cele subcorticale și poate elucida mecanismele fiziopatologice ale distrugerii parenchimului cerebral în bolile vasculare și în alte leziuni cerebrale focale. Unele din aceste posibilități diagnostice le poate avea o tehnică mai puțin scumpă și deci mai ușor disponibilă numită tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT).

Stimularea magnetică a creierului dă neurofiziologului și/sau clinicianului posibilitatea de a studia conducerea motorie în structuri cerebrale și medulare; se pot astfel stabili sediul și natura leziunilor în căile motorii într-o modalitate analoagă cu studiul conducerii nervoase din nervii periferici. Dezvoltarea electromiografiei (EMG) pe fibră unică și, mai ales, realizarea EMG cu stimularea de fibră unică a permis realizarea celor mai fine metode de studiu a transmisiei neuromusculare.

Date recente de genetică moleculară pot ajuta la stabilirea diagnosticului în boli ca: forme familiale de boală Alzheimer (o mutație în gena pentru sinteza proteinei precursoare amiloidului), encefalopatii spongiforme ca boala Creutzfeldt-Jakob (mutații în gena proteinei prionice), scleroza laterală amiotrofică familială (anomalii ale genei superoxid dismutazei), boala Charcot-Marie-Tooth (reduplicarea unei gene a cromozomului 17) și distrofia musculară tip Duchenne și Becker (lipsuri în gena distrofinei). Amplificări anormale ale unor repetări de trinucleotide particulare au loc în atrofia musculară bulbospinală *X*-legată, sindromul X-fragil și în distrofia miotonică. Lipsuri ale ADN mitocondrial constituie baze moleculare pe care apar atrofia optică Leber, encefalopatia necrozantă infantilă Leigh și miopatiile mitocondriale.

Imunologia se dovedește de neprețuit atât pentru diagnostic, cât și pentru urmărirea evoluției unor boli sub tratament. Testările anticorpilor oferă informații diagnostice în neuropatiile periferice imunomediate, în miastenii, în manifestări paraneoplazice care afectează sistemul nervos central și/sau periferic. Imunocitochimia este un mijloc esențial de diagnostic în unele sindroame neurologice paraneoplazice și în boli musculare inflamatorii. Plasmafereza, care reduce concentrația unor factori umorali agresivi, permite scurtarea evoluției și convalescenței în sindromul Guillain-Barré și oferă ameliorări, în general de scurtă durată, într-un număr de boli autoagresive. Terapia medicamentoasă imunosupresoare a îmbunătățit prognosticul la pacienții cu boli grave autoimune cronice ca miastenia gravis, neuropatia demielinizantă inflamatorie cronică, vasculite ale sistemului nervos și polimiozite.

Un progres major în unele boli extrapiramidale l-a constituit injectarea localizată de toxină botulinică (în torticolis spasmodic, blefarospasm). În boala Parkinson, un inhibitor de monoaminoxidază de tip B, numit L-deprenyl, pare să încetinească progresia bolii și să întârzie astfel necesitatea administrării tratamentului substitutiv cu L-dopa. O speranță pentru un tratament mai eficient și de lungă durată al bolii Parkinson o constituie heterotransplantul stereotaxic al unor celule secretante de dopamină în nucleul caudat al pacientului. Încercările terapeutice cu sumatriptan, un antagonist de 5-hidroxitriptamină, sugerează eficiența acestuia în atacurile migrenoase, una din cele mai comune suferințe pentru care pacienții se prezintă la medicul neurolog.

O mai deplină înțelegere a bolilor neurologice și, ca un corolar, descoperirea de noi tratamente eficiente rămân obiectivele majore pentru viitor. Progresele viitoare depind de strânsa legătură dintre clinică și cercetarea de laborator.

Bibliografie

Hopkins, A. (1989). *Lessons for neurologists from the United Kingdom Third National Morbidity Survey.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 52, 430-3.

Kurland,L.T. (1980). *The contribution of the Mayo Clinic generalized diagnostic index to neuroepidemiology in the United States.* În: *Clinical neuroepidemiology*, (ed.F.C. Rose), Chapter 5. Pitman Medical, Tunbridge Wells.

Medical aspects of fitness to drive (1985), (4th ed.), HMSO, London.

2. Investigații

2.1. Principii de neuroradiologie

I. ISHERWOOD, A. JACKSON

(*Traducerea: D. M. Psatta*)

În decursul ultimei decade s-a înregistrat un progres rapid în neuroradiologie, iar noile metode de imagistică au avut un impact adânc asupra practicii clinice. Căutarea unei metode pentru a pune în evidență țesutul nervos direct *in vivo* s-a realizat, în mare măsură, cu concursul larg al tomografiei axiale computerizate (CT) și al imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Progresul remarcabil al tehnicilor de terapie endovasculară a extins rolul neuroradiologiei la tratamentul tulburărilor cerebrovasculare. Metodologia diagnostică și terapeutică este azi mai complexă decât oricând, iar cunoașterea valorii, limitelor și rolului potențial în manipularea clinică a diverselor metode disponibile este esențială pentru clinicienii neurologi.

Patologia intracraniană

Radiografia

Prezența CT în majoritatea unităților neuroradiologice a dus la reevaluarea rolului radiografiei craniene convenționale, deși importanța ei în investigarea traumatismelor craniofaciale și în evidențierea leziunilor pituitare a rămas neschimbată.

Incidențele radiografice fundamentale includ o incidență laterală, o incidență posteroanterioară cu o înclinare caudală de 20° a tubului, una semiaxială cu o înclinare caudală de 30° a tubului (incidența Towne) și una submentoverticală sau bazală. Proiecții radiografice suplimentare, inclusiv tomografia simplă, pot fi necesare pentru a demonstra existența unor modificări structurale localizate.

Tomografia simplă este o metodă de a prezenta un singur plan din țesut, estompând structurile de deasupra și de dedesubt. Imaginea este obținută prin mișcarea opusă și egală a tubului de raze X și a filmului. O asemenea mișcare este în mod obișnuit lineară, dar poate fi complexă, circulară, eliptică sau hipocicloidală. Amplitudinea mișcării determină grosimea planului focal, care poate fi redus până la 1–2 mm. Tomografia simplă poate oferi imagini excelente ale structurilor osoase fine, în special ale stâncii temporale și ale aparatului auditiv. Ea a fost înlocuită în majoritatea centrelor neuroradiologice cu CT de rezoluție înaltă.

Tomografia axială computerizată (CT)

În CT, filmul este înlocuit cu detectori sensibili care se mișcă sincron cu un fascicul de raze X convergent, direcționat către o felie îngustă de țesut. Măsurătorile precise, multiple, ale cantității de radiație transmise sunt prelucrate de un calculator, pentru a produce informație asupra unor foarte mici volume de țesut (voxeli) din felia investigată. Grosimea feliei este cuprinsă de obicei între 1,5 și 12 mm iar secțiunea unui voxel este mai mică de 1mm/1mm, ceea ce reprezintă pe monitor o unitate de informație numită pixel. Cu cât este mai mic pixelul cu atât este mai mare rezoluția. Valorile atenuării transmisiei radiației pentru diferiți voxeli se exprimă în unități Hounsfield (uH) care variază între -1000 (aer) și +1000 (os), apa având valoarea 0. Detaliile osoase pot fi investigate folosind o scară Hounsfield extinsă între +2000 și +4000 uH.

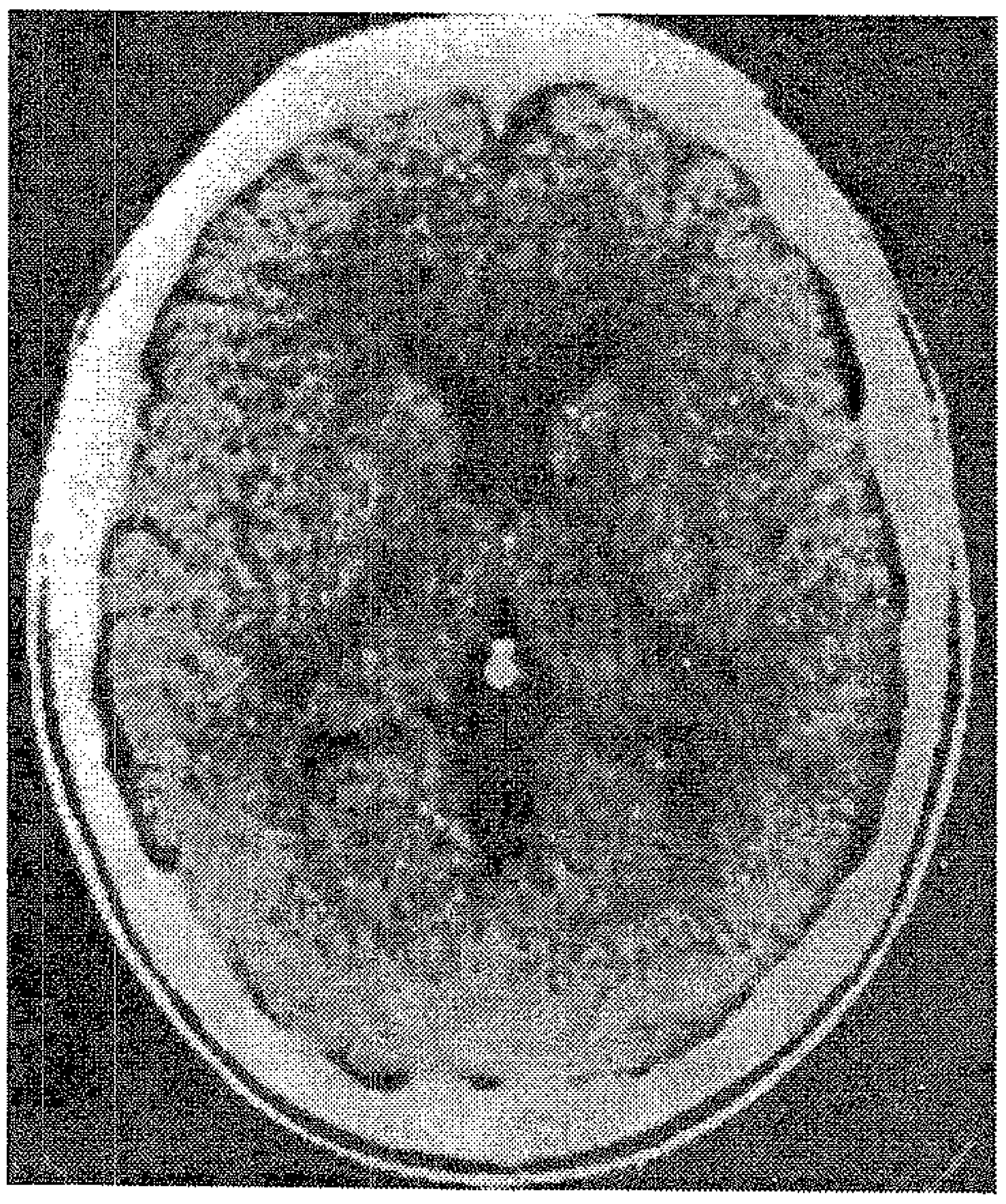


Fig. 2.1. CT a unui creier normal, secțiune prin ventriculi. De notat discriminarea substanței albe de cea cenușie și calcificarea glandei pineale.



Fig. 2.2. CT al unui carcinom nazofaringian cu extensie orbitală și intracraniană. De notat poziția extraconală a tumorii și eroziunea osoasă.

Imaginea este proiectată pe ecranul unui monitor ca o versiune analoagă în tente scalare de gri a datelor numerice (digitale). Valorile mari sunt albe iar valorile mici negre. Natura digitală a imaginii facilitează explorarea întregii game de țesuturi conținute de felia fină de țesut examinat. Sensibilitatea metodei face posibilă diferențierea unor atenuări din cele mai fine ale

radiației X la traversarea țesuturilor și detectarea unor posibile leziuni. La nivelul creierului, se pot discrimina substanța albă și substanța cenușie, sistemul ventricular etc. (fig. 2.1). În orbită se pot distinge nervul optic, mușchii globului ocular și alte structuri retrobulbare, datorită prezenței grăsimii înconjurătoare care produce o atenuare scăzută (fig. 2.2). Calcificările sunt ușor de vizualizat datorită capacității înalte de absorbție a razelor X de către calciu. Secțiuni coronale pot fi obținute prin poziționarea corespunzătoare a capului (fig. 2.3) iar combinarea datelor digitale obținute prin explorarea unor multiple secțiuni adiacente va permite reconstrucția în orice plan sau prezentarea unor imagini tridimensionale.

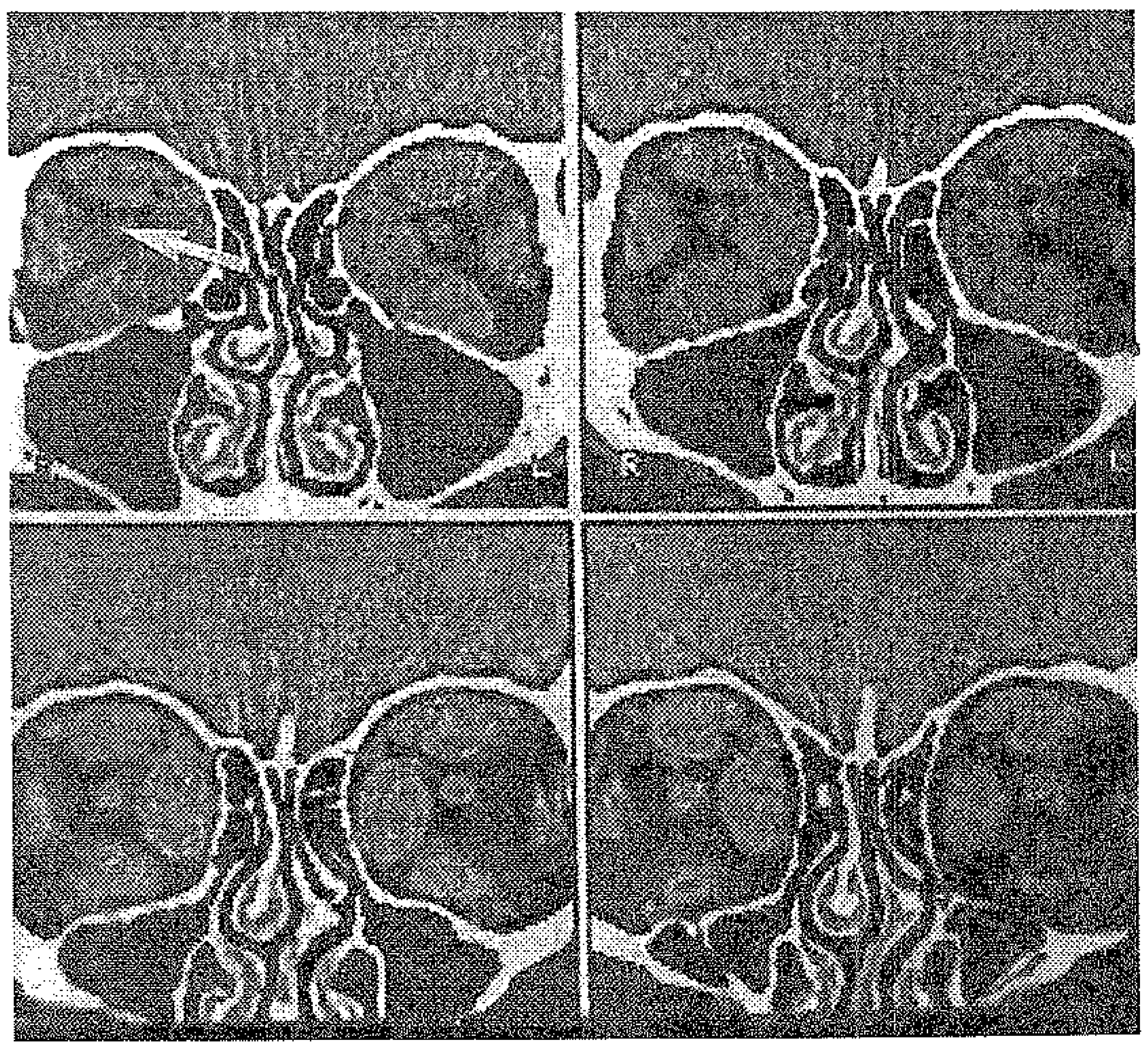


Fig.2.3. Secțiuni CT orbitale coronale la un pacient cu exoftalmie basedowiană severă. De notat hipertrofia bilaterală a mușchilor globilor oculari și compresia nervului optic (săgeata) în zona posterioară a orbitei.

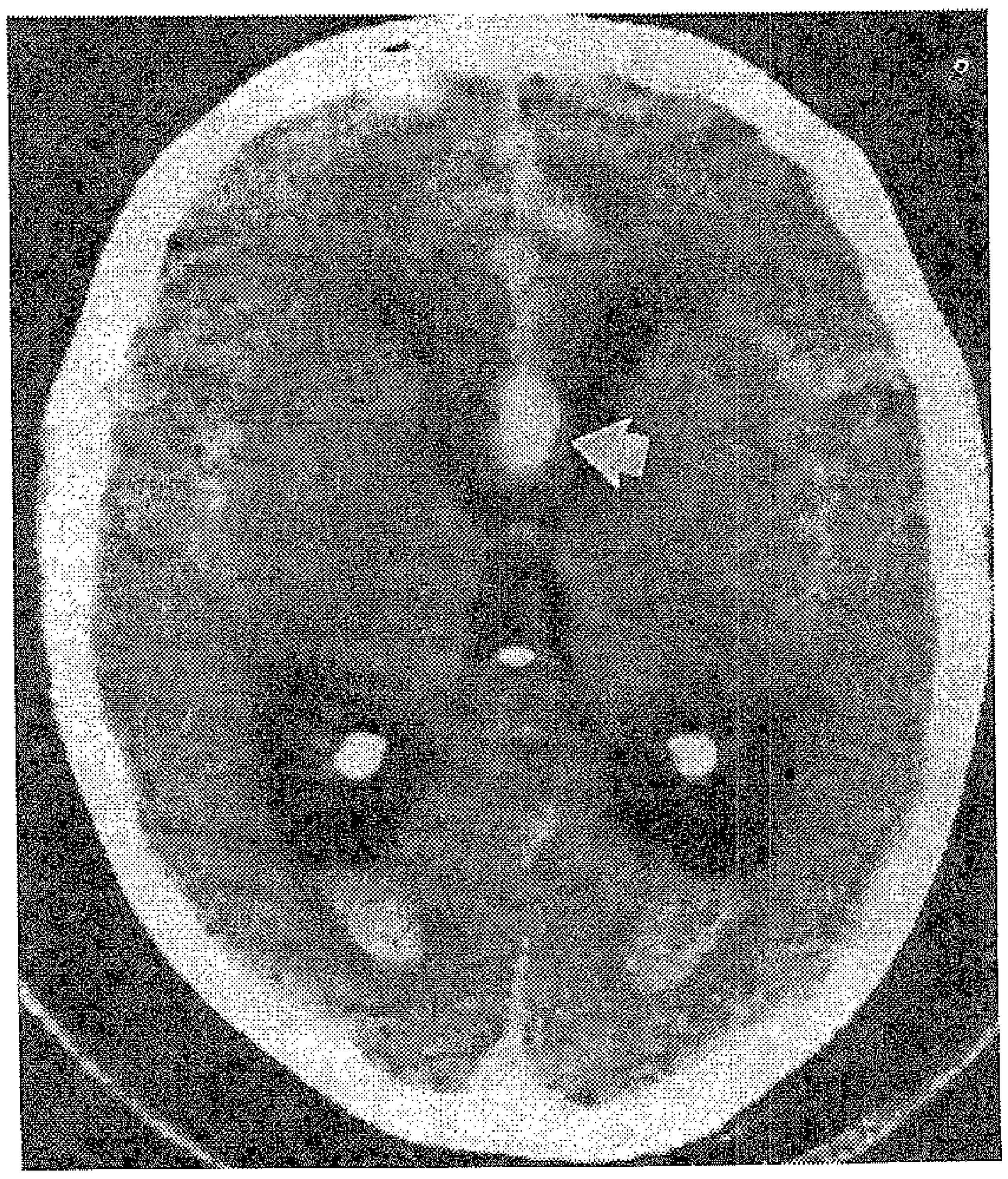


Fig. 2.4. CT arătând o hemoragie subarachnoidiană și intra-ventriculară provocată de un anevrism al arterei comunicante anterioare. De notat prezența hematomului în cavumul septului pelucid (săgeata).

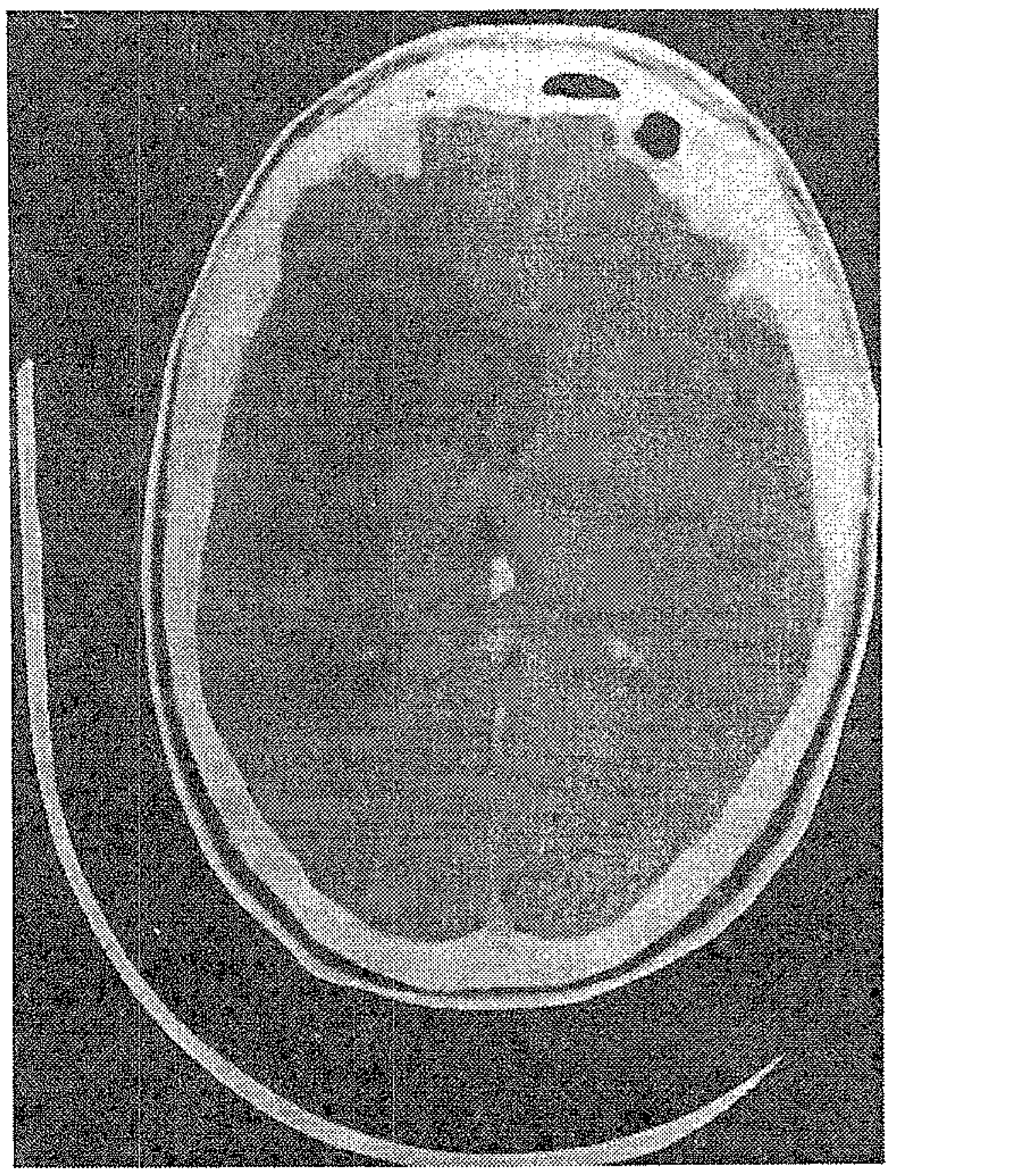


Fig.2.5. Aspect CT al unui infarct întins în teritoriul arterei cerebrale medii de parte dreaptă.

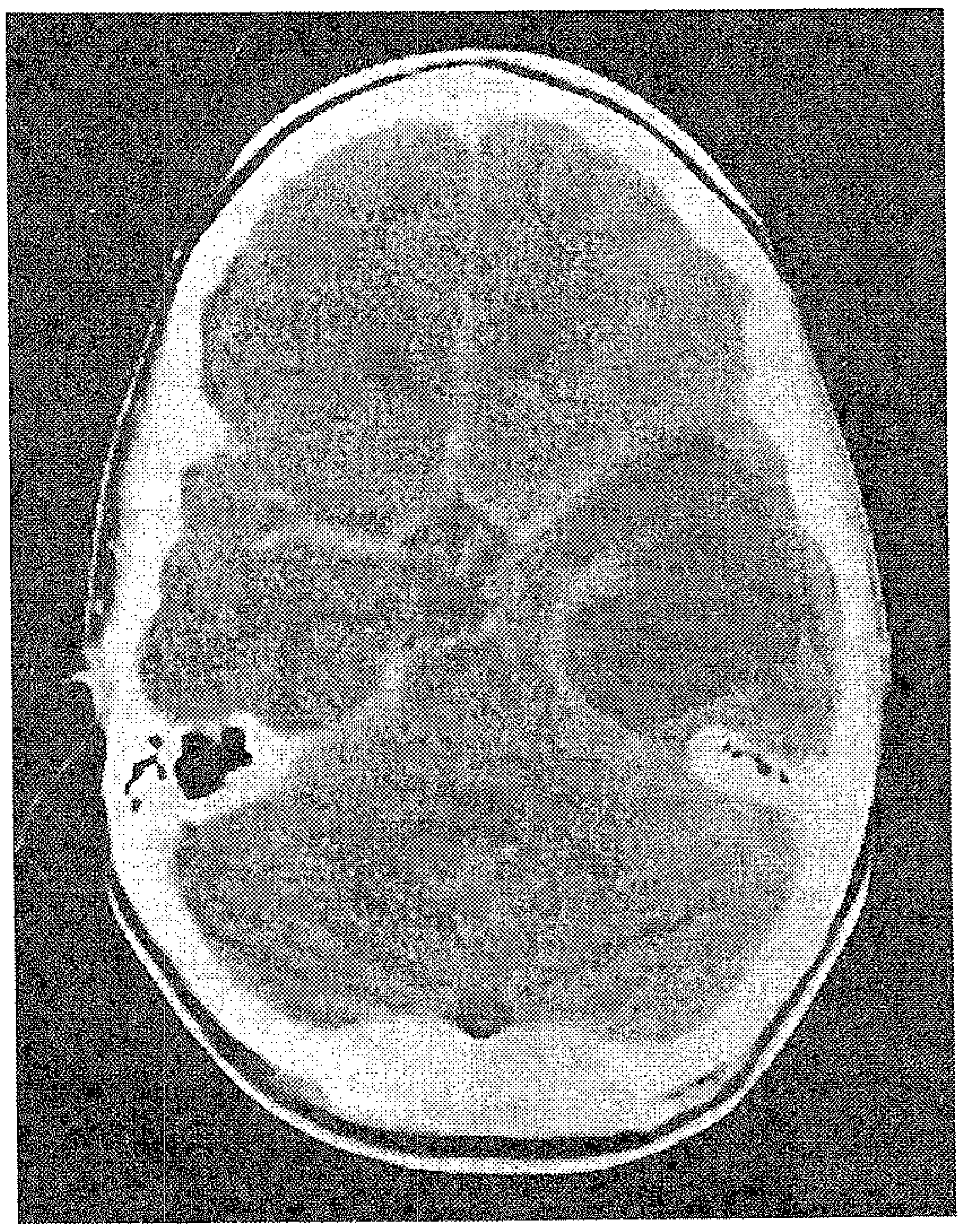


Fig. 2.6. Aspect CT cu creșterea contrastului într-un astrocitom chistic al lobului temporal stâng. Un nodul tumoral apare în partea laterală a chistului.

Hematoamele intracraniene recente, intra- sau extra-cerebrale, produc o atenuare marcată datorită prezenței hemoglobinei (fig.2.4). Rezoluția hemoragiei determină refacerea acestei densități care va deveni izodensă cu țesutul normal al creierului la 2–4 săptămâni, după care va prezenta o atenuare scăzută dacă nu se va produce o nouă sângerare. Ariile de ramolisment cerebral pot fi izodense cu creierul normal până la 24 de ore după ictus, iar apoi apare o imagine hipodensă, corespunzătoare leziunii (fig.2.5).

Sensibilitatea scanningului cerebral poate fi crescută prin folosirea injecţiilor intravenoase cu o substanţă de contrast iodată. Vascularizaţia bogată sau defectele barierei hematoencefalice duc la acumularea locală de substanţă iodată înalt atenuantă. Folosirea injecţiilor intravenoase cu substanţe de contrast permite detecţia a 99% din masele tumorale supratentoriale. Deşi pot fi recunoscute câteva tipuri de creşteri ale contrastului (fig. 2.6), caracterizarea precisă a ţesutului modificat de procesul patologic nu este posibilă.

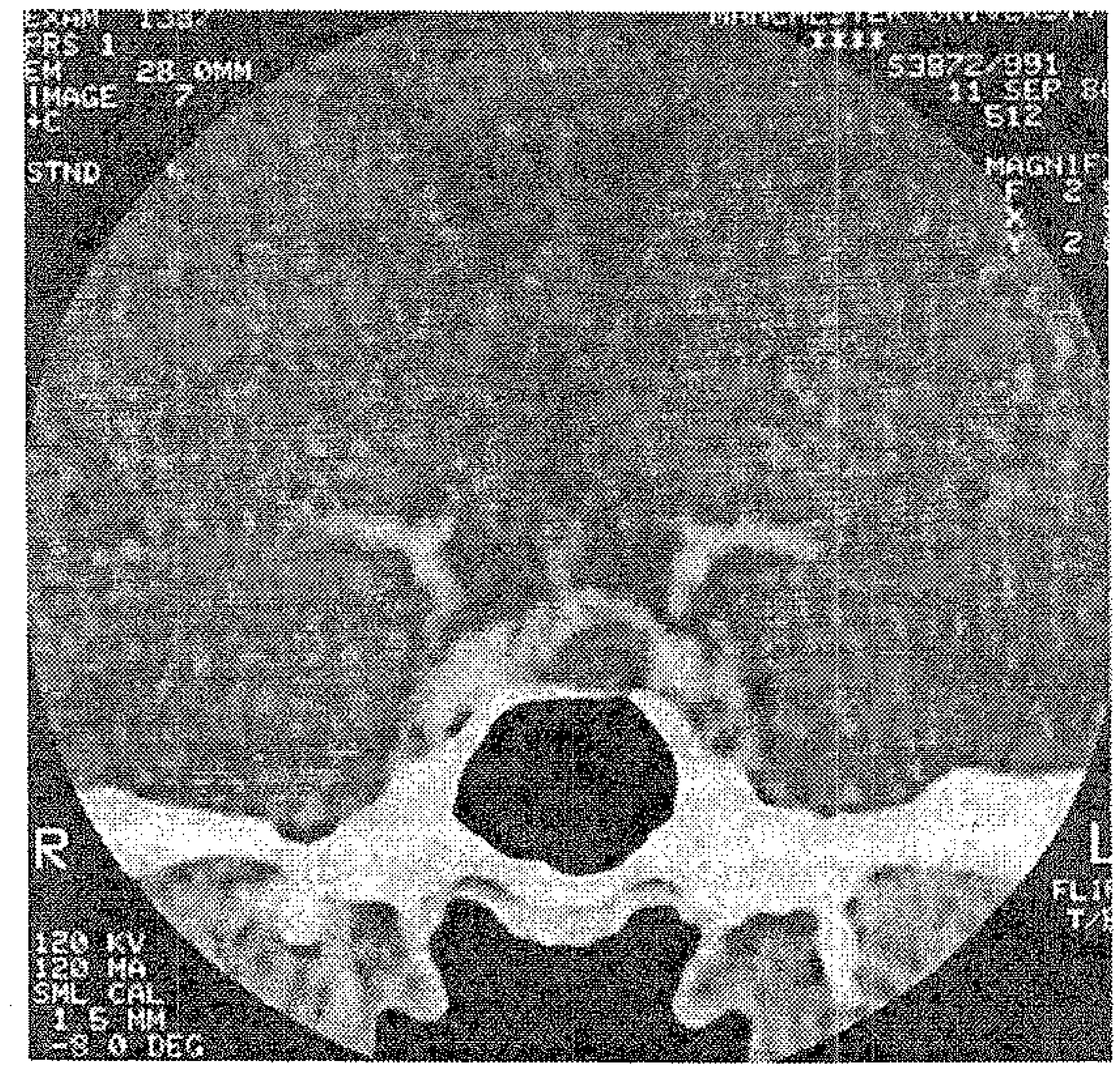


Fig. 2.7. Aspect CT cu creştere a contrastului arătând un microadenom pituitar areactiv înconjurat de ţesut pituitar, cu contrast normal.

Combinarea examenelor pre- şi postcontrast împreună cu reformarea imaginilor în diverse planuri sunt de un interes particular în investigarea leziunilor pituitare. Glanda hipofiză normală se evidenţiază mai bine după aplicarea intravenoasă a substanţelor de contrast. Tumorile glandei se evidenţiază, de asemenea, mai bine cu contrast sau, în cazul microadenoamelor, apar arii de lipsă de contrast în mijlocul unui ţesut cu contrast normal (fig.2.7).

În absenţa unei presiuni intracraniene crescute, cisternografia, urmând injecţiei intratecale a unei substanţe iodate de contrast nonionic, solubilă, cu osmolaritate scăzută, permite o vizualizare CT detaliată a căilor LCR şi a circulaţiei acestuia. Cisternografia cu volum de aer foarte mic (5 ml), introdus prin puncţia lombară şi poziţionarea selectivă a capului, permite evidenţierea CT detaliată a canalului auditiv intern şi a unghiului pontocerebelos (fig.2.8). Această tehnică de meatografie cu ajutorul CT a fost înlocuită cu RMN acolo unde aceasta poate fi folosită.

Datorită uşurinţei sale şi a caracterului noninvaziv, posibilităţii folosirii ei la bolnavi ambulatori şi a capacităţii ei de a obţine direct imagini cerebrale, CT este principala investigaţie neuroimagistică în multe cazuri. Recunoaşterea pericolului de iradiere impus de CT şi creşterea posibilităţilor de investigare prin RMN au schimbat totuşi priorităţile în multe laboratoare de neurologie.

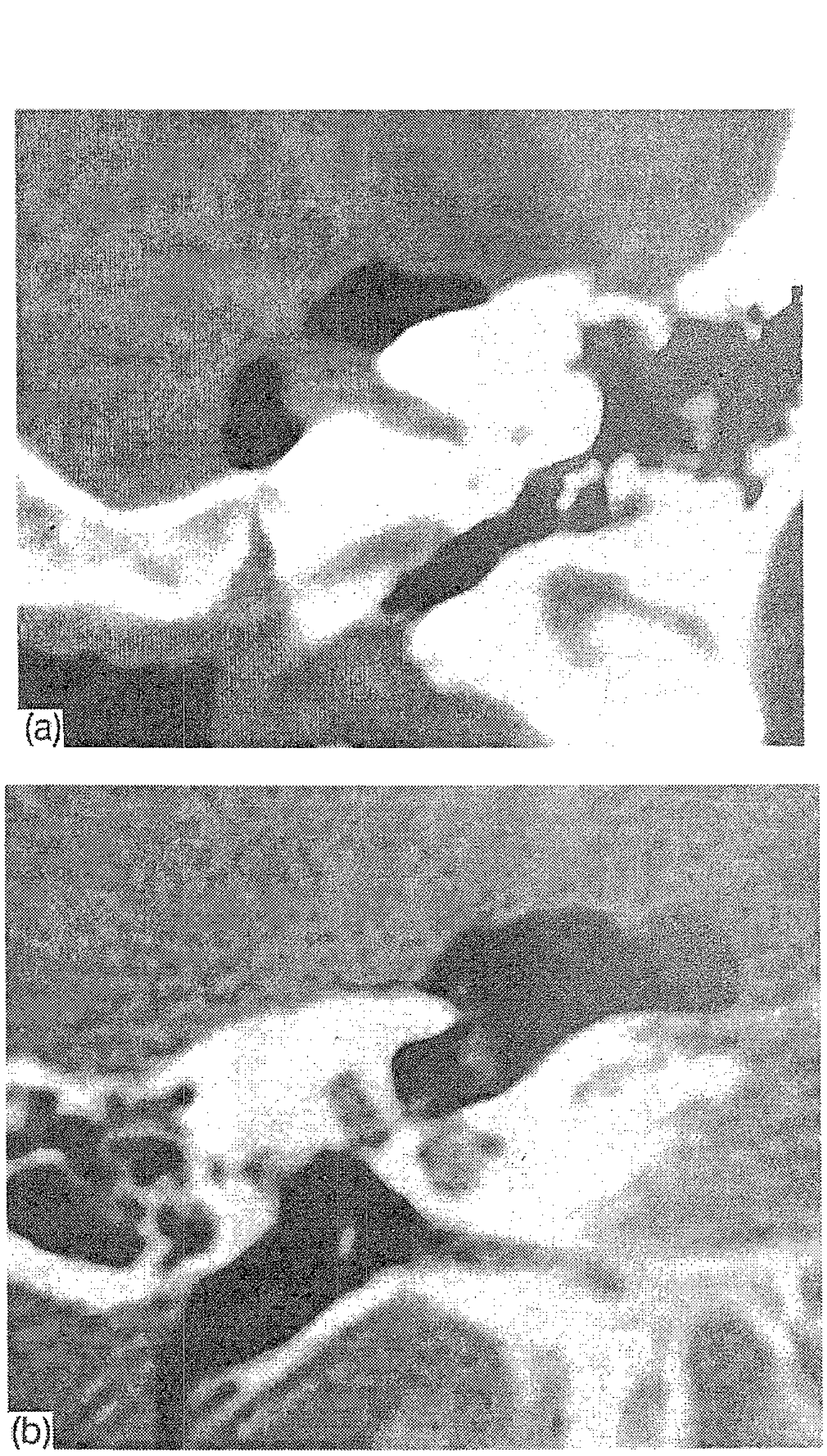


Fig. 2.8. CT după cisternografia cu aer arătând: *a* - un mic neurinom acustic în interiorul meatului auditiv; *b* - un nerv auditiv normal.

Imagistica prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN)

RMN foloseşte radiaţia de frecvenţă radio în prezenţa unui câmp magnetic pentru a produce imagini. În unii nuclei atomici, numărul impar de neutroni, protoni sau al ambilor determină apariţia unei sarcini electrice de spin* care, la rândul său, produce un mic câmp magnetic orientat de-a lungul axei spinului. Hidrogenul, care conţine un singur proton, este cel mai abundent dintre aceşti nuclei în corpul uman, fiind un component de bază al apei şi grăsimilor. Pentru RMN, pacientul este plasat în inelul unui puternic magnet (0,02 – 2 T), care determină hidrogenul şi alţi atomi magnetici să se alinieze de-a lungul liniilor de forţă magnetică şi să oscileze la frecvenţe caracteristice (Larmor). Aplicarea unui puls de radiofrecvenţă, perpendicular pe principalul câmp magnetic şi acordat la frecvenţa Larmor a

* Mişcarea de spin este mişcarea unei particule în jurul propriei axe (n.t.)

hidrogenului, perturbă aliniamentul. O dată ce pulsul de radiofrecvenţă încetează, aceşti protoni perturbaţi se întorc în poziţia lor anterioară printr-un proces de relaxare. În acest moment ei generează o radiaţie de radiofrecvenţă care stă la baza imaginii digitale finale. Fenomenul de relaxare are două componente: T_1, legată de ţesutul înconjurător, şi T_2, legată de protonii adiacenţi. În imagistica bazată pe protoni, semnalul de rezonanţă magnetică este afectat de multiple interacţiuni, printre variabile numărându-se nu numai densitatea protonilor şi timpii de relaxare, ci şi fluxul, susceptibilitatea magnetică, difuzia şi perfuzia. Contrastul imaginii depinde de toţi aceşti factori precum şi de parametrii temporali ai pulsului de radiofrecvenţă şi nu numai (ca în CT) de capacitatea de atenuare a transmisiei razelor X de către ţesuturi. Variaţia temporală şi a compoziţiei pulsului de radiofrecvenţă aplicat îi permite operatorului să exercite un control al tuturor variabilelor care au efect asupra contrastului imaginii finale (fig.2.9).

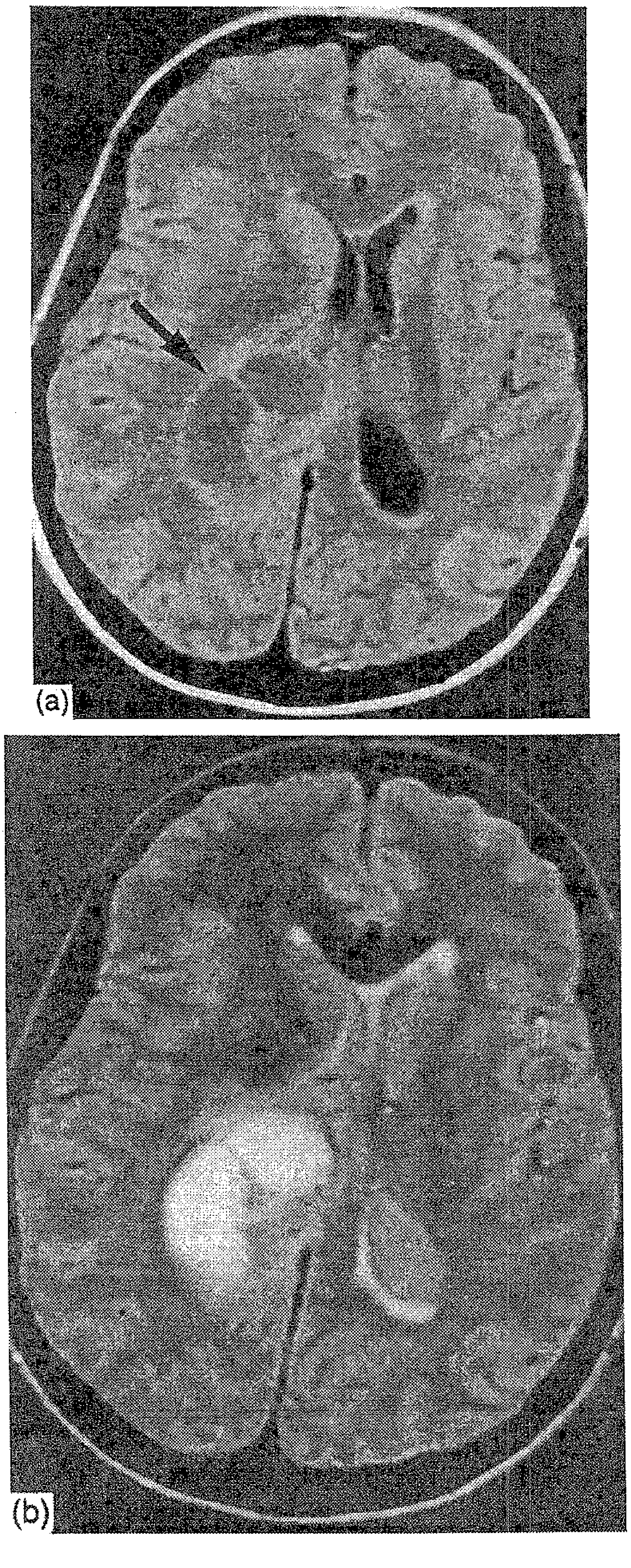


Fig. 2.9. *a* - Imagine RMN în T_1 revelînd un gliom chistic (săgeata). *b* - Imagine RMN în T_2 la acelaşi nivel.

Imaginile ponderate în T_1 oferă detalii anatomice de înaltă rezoluţie cu o excelentă delimitare a sistemului lichidian cefalorahidian. Imaginile ponderate în T_2 sunt foarte sensibile la creşterea conţinutului de apă din parenchimul cerebral (fig.2.10, 2.11). Combinarea imaginilor obţinute în T_1 şi T_2 permite identificarea unor ţesuturi (fig. 2.12), a apei, grăsimii şi a coagulilor de sânge (fig. 2.13). Diversele stadii ale descompunerii hemoglobinei din oxihemoglobină la dezoxihemoglobină, methemoglobină şi hemosiderină pot fi diferenţiate prin semnale caracteristice.

Agenţii de contrast, conţinînd gadolinium chelat injectaţi intravenos, sunt paramagnetici şi pot scurta timpii de relaxare T_1 şi T_2 ai ţesutului ţintă, producînd o creştere a intensităţii semnalului, în special în cazul imaginilor ponderate în T_1 (fig. 2.13). Agenţii de contrast paramagnetici au un comportament farmacocinetic similar cu al agenţilor de contrast iodaţi, penetrând ţesuturile vasculare şi trecînd prin bariera hematoencefalică alterată. Ei sunt, de asemenea, excretaţi prin rinichi.

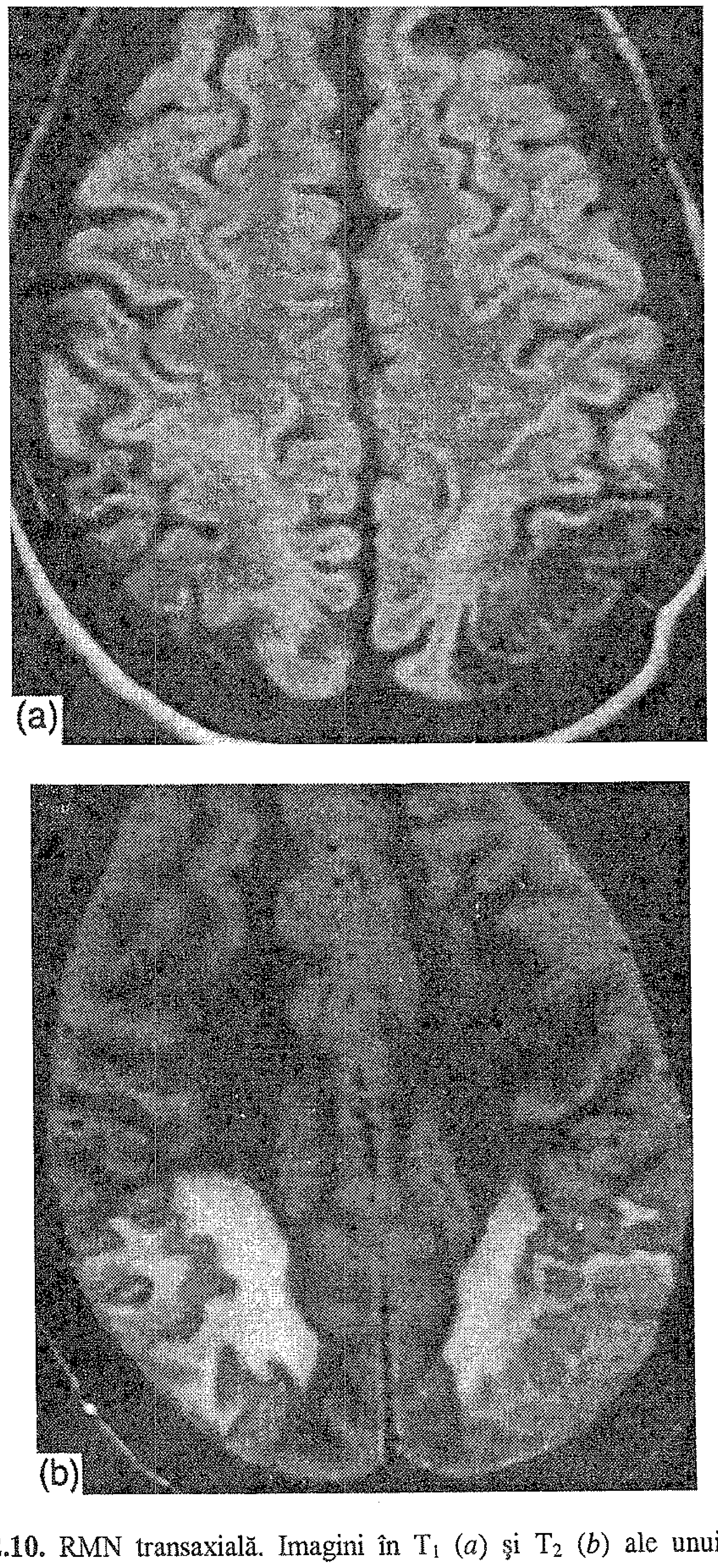


Fig. 2.10. RMN transaxială. Imagini în T_1 (*a*) şi T_2 (*b*) ale unui infarct occipital bilateral.

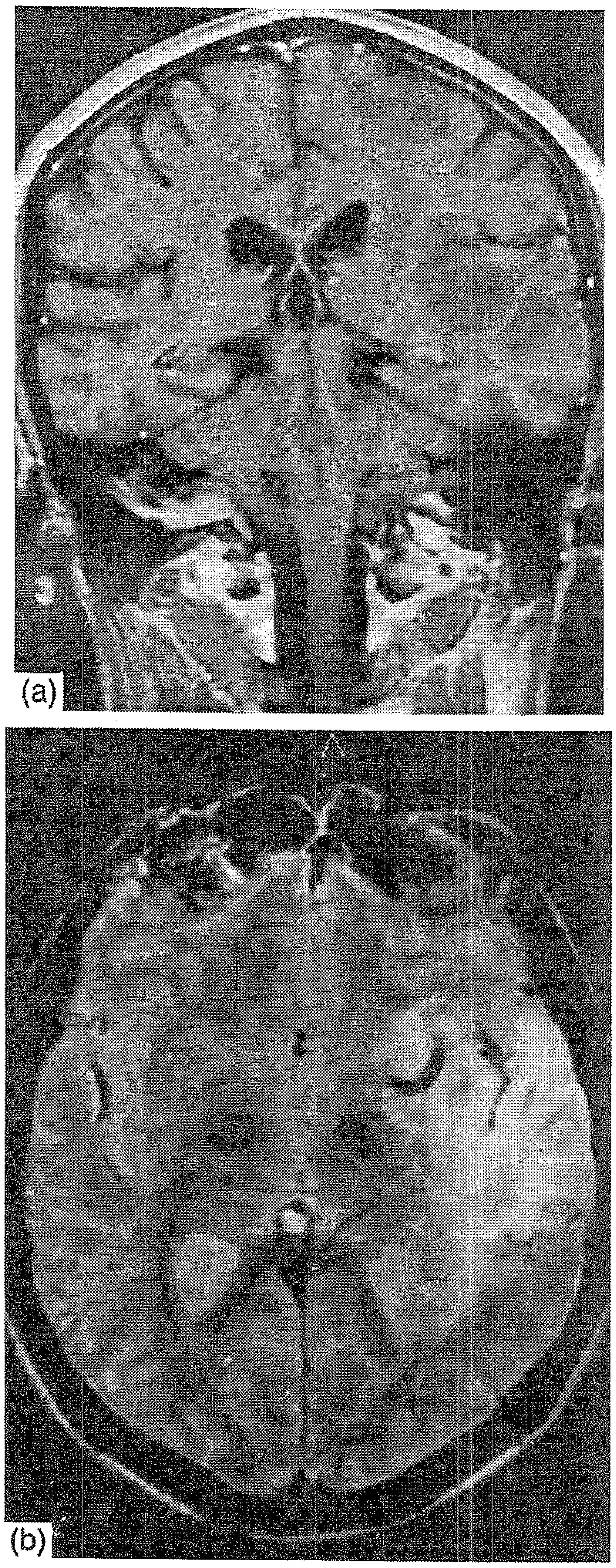


Fig.2.11. *a* - Imagine RMN coronală în T_1 la un pacient cu encefalită herpetică la debut (CT era normală). De notat semnalul scăzut în lobul temporal stâng. *b* - Imagine transaxială arătînd o marcată schimbare de semnal în lobul temporal afectat.

Rezoluţia spaţială a RMN poate fi îmbunătăţită prin aplicarea unor bobine specializate de radiofrecvenţă pe suprafaţa pielii sau în imediata vecinătate a ariei investigate. Asemenea bobine pot transmite şi capta pulsuri de radiofrecvenţă, oferind un raport mai înalt semnal/zgomot şi o calitate a imaginii îmbunătăţită. Bobinele de suprafaţă sunt folosite în investigările de rutină ale coloanei vertebrale. Mici bobine de suprafaţă pot fi, folosite în investigarea orbitei şi a articulaţiilor temporomandibulare. Rezoluţia spaţială poate fi, de asemenea, îmbunătăţită prin modificarea secvenţei pulsurilor de radiofrecvenţă, utilizate în obţinerea datelor de rezonanţă magnetică.

Achiziţia datelor de la un întreg bloc de ţesut poate produce un model computerizat tridimensional ce se examinează vizual pe consola aparatului de rezonanţă magnetică. Achiziţia de date în volum tridimensional permite operatorului să "se plimbe" prin structură, producînd secţiuni fine cu înaltă rezoluţie în orice plan dorit, inclusiv în planuri curbe (fig.2.14). Această tehnică poate oferi secţiuni de 1 mm grosime şi poate evidenţia structuri care nu sunt vizibile pe o RMN de rutină. Folosirea proiectării tridimensionale a imaginilor permite, de asemenea, aplicarea unor tehnici sofisticate de prelucrare pe calculator, făcând posibile producerea de reprezentări tridimensionale importante pentru planificarea intervenţiilor chirurgicale.

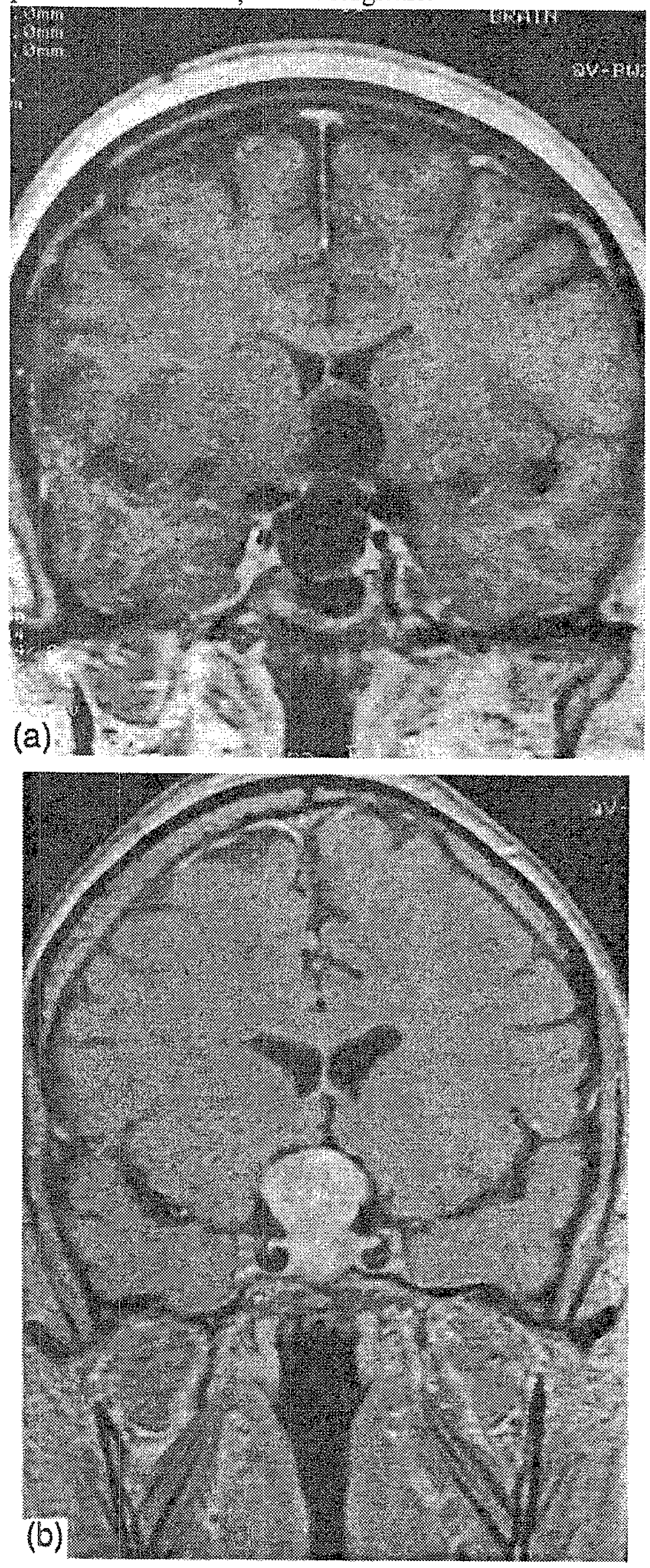


Fig.2.12. *a* - Imagine RMN în T_1. Intensitatea scăzută a semnalului confirmă prezenţa unui chist lichidian. *b* - Imagine T_1 postcontrast a unui adenom hipofizar. Semnalul înalt confirmă o masă solidă.

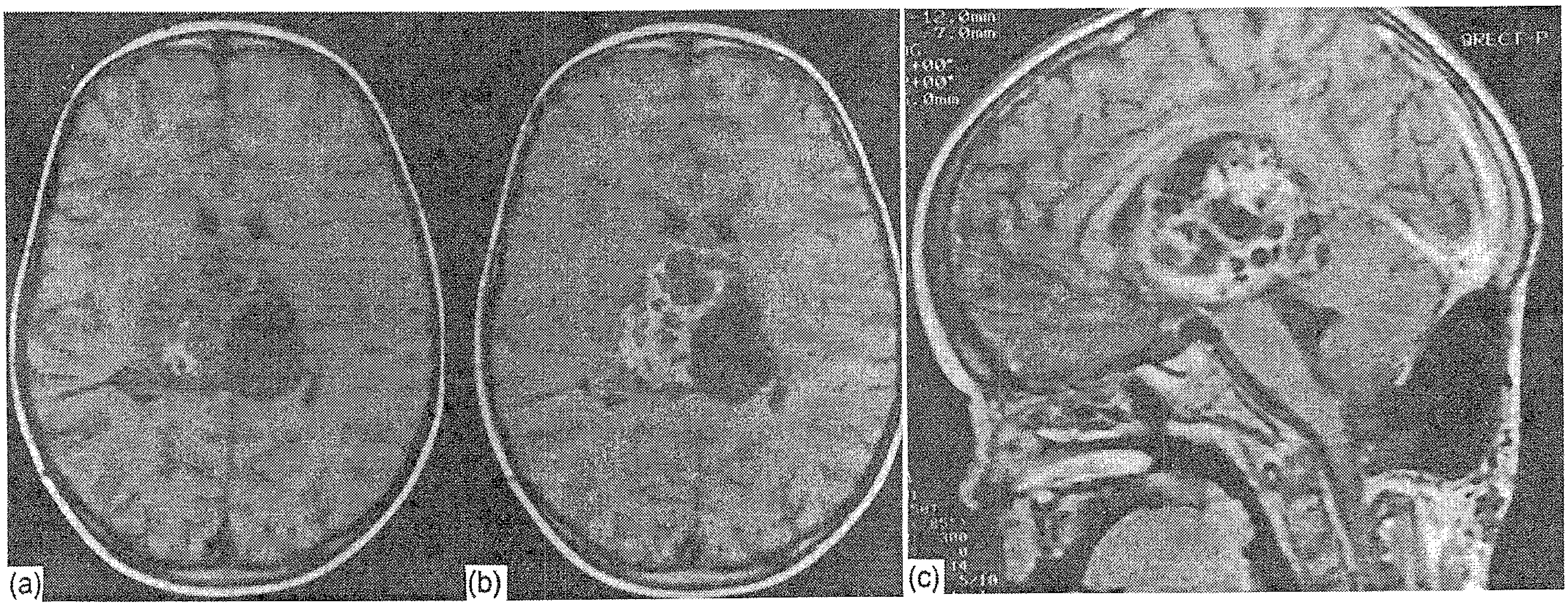


Fig. 2.13. Imagine RMN axială în T_1 a unui ependimom chistic, (*a*) înainte şi (*b*) după administrarea substanţei de contrast. Ariile cu semnal înalt înainte de contrast indică o hemoragie în tumoare. Ariile de semnal scăzut corespund cu formaţiunea chistică. Extinderea semnalului înalt în *b* indică ţesutul tumoral. (*c*) Imagine în T_1 parasagitală postcontrast demonstrînd relaţia anatomică a tumorii cu corpul calos şi trunchiul cerebral.

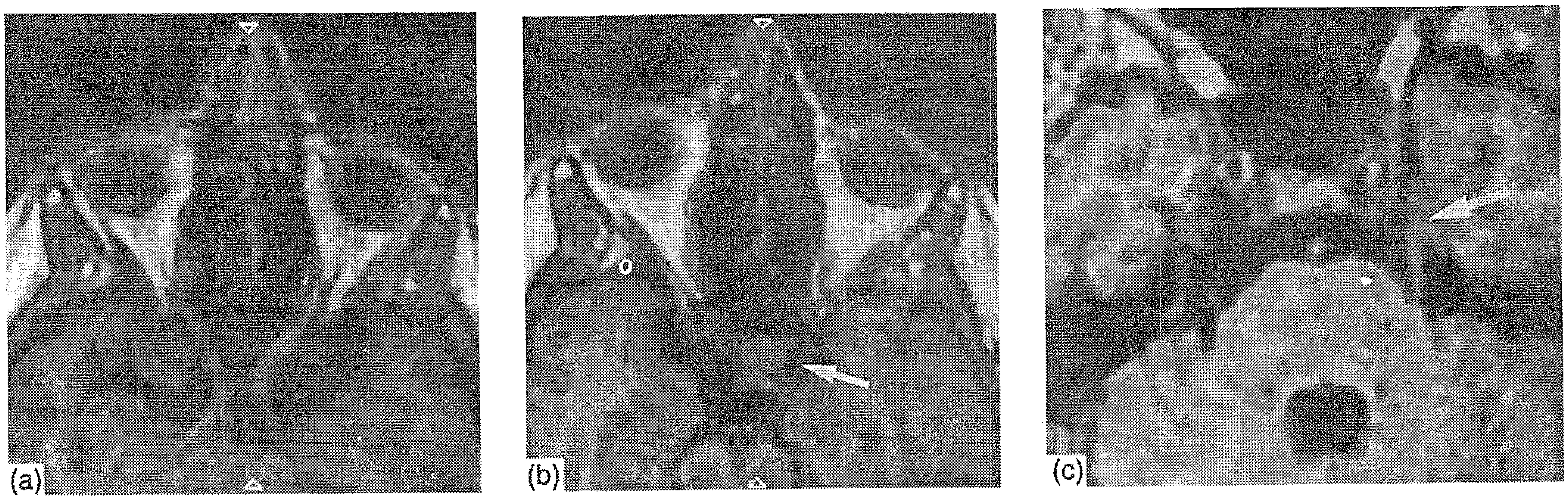


Fig. 2.14. Imagini RMN tridimensionale prin trunchiul cerebral la un subiect normal. Schimbarea unghiului planului de reconstrucţie permite vizualizarea (*a*) nervilor şi chiasmei optice, (*b*) a nervului oculomotor comun (săgeată) şi (*c*) a nervului şi ganglionului trigeminal (săgeată).

RMN craniocerebrală oferă avantaje considerabile faţă de CT şi este cea mai sensibilă modalitate neuroimagistică, evidenţiind majoritatea proceselor patologice din creier. Osul cranian conţine puţini protoni şi este perceput ca o lipsă de semnal pe RMN, ceea ce face ca metoda să fie deosebit de potrivită pentru evidenţierea leziunilor adiacente sau intraosoase. Ariile de calcifiere distrofică a ţesuturilor moi produc, de asemenea, mici zone de lipsă de semnal, dar atât de mici încât nu pot fi uşor identificate pe imaginea finală. Această nesiguranţă în detecţia calcificărilor ţesuturilor moi poate fi un dezavantaj şi, în asemenea cazuri, CT poate oferi un diagnostic tisular mai specific. RMN nu presupune expunerea la radiaţii, dar toţi pacienţii trebuie examinaţi cu grijă în privinţa factorilor de risc înainte de a fi acceptaţi pentru investigaţie. Unele aparate pacemaker cardiac sunt sensibile la câmpurile paramagnetice şi prezenţa lor constituie o contraindicaţie absolută. Unele mici corpuri metalice, de tipul clipsurilor chirurgicale, pot fi deplasate de câmpul magnetic primar. Ţinînd seama de frecvenţa utilizării RMN, majoritatea clipsurilor vasculare sunt făcute acum din materiale non-feromagnetice.

RMN oferă cea mai sensibilă metodă pentru vizualizarea tumorilor cerebrale şi este deosebit de eficientă în investigarea fosei posterioare de unde se pot obţine imagini lipsite de artefactele supărătoare care estompează imaginile CT. RMN detectează peste 95% din tumorile cerebrale iar folosirea injecţiilor intravenoase cu agenţi paramagnetici de contrast poate creşte această sensibilitate şi poate oferi o delimitare şi mai plină de acurateţe a acestora. Neurinoamele acustice sunt bine evidenţiate iar imaginile postcontrast obţinute în T_1 pot demonstra prezenţa unor tumori intracanaliculare de până la 1–2 mm diametru (fig.2.15). Tehnica a fost propusă ca o alternativă superioară altor procedee în investigarea surdităţii senzorineurale.

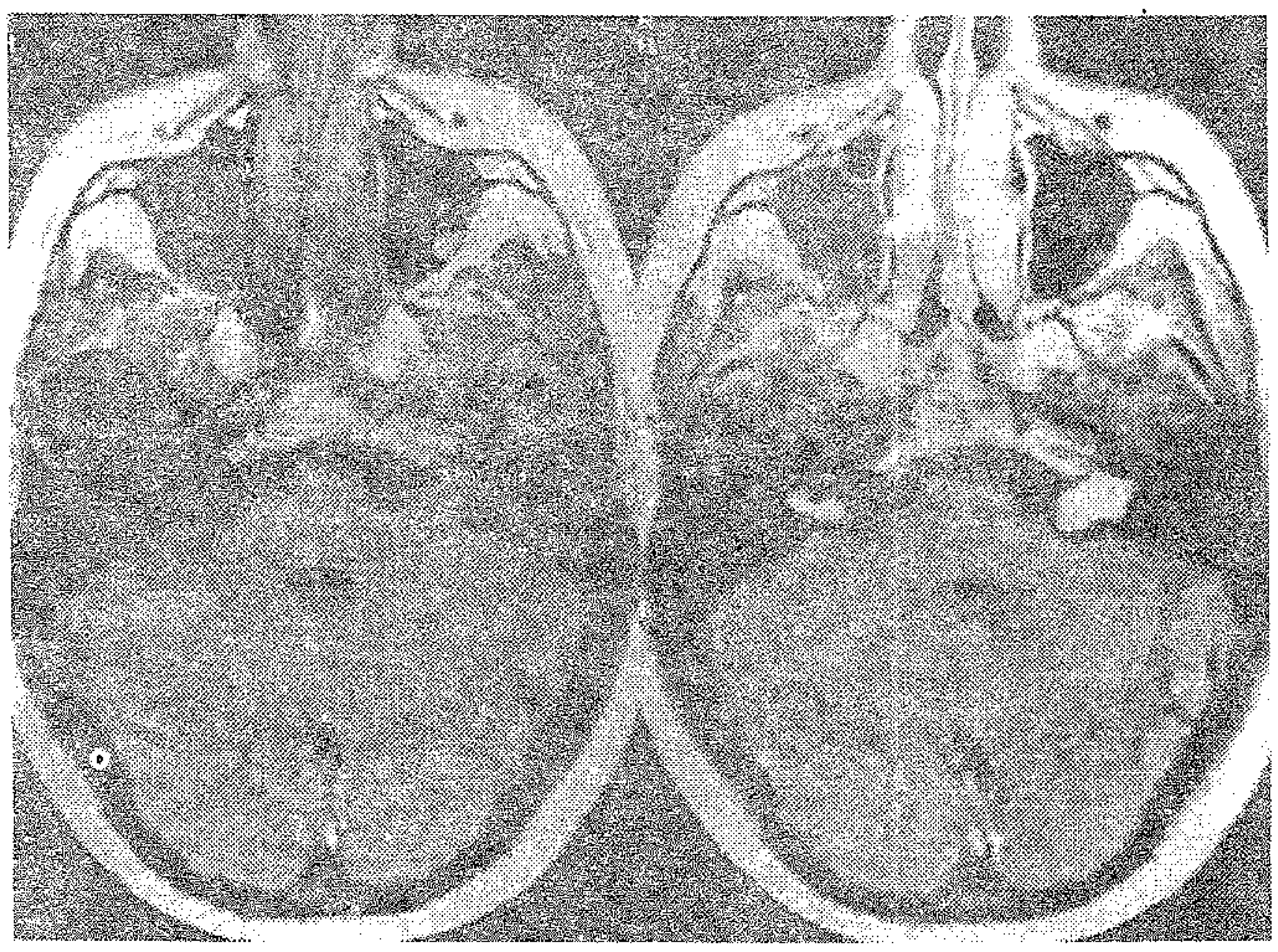


Fig. 2.15. RMN în T_1: *a* - imagine fără contrast; *b* - cu folosirea substanţei de contrast într-un caz de neurinom acustic bilateral. Se notează existenţa a două tumori de partea dreaptă.

Sensibilitatea imaginilor în T_2 la schimbările în conţinutul tisular de apă face metoda foarte sensibilă la modificările de tip infecţios şi inflamator ale ţesutului cerebral, permiţând identificarea manifestărilor encefalitice într-un stadiu în care CT este normală (vezi fig. 2.11). Majoritatea afecţiunilor substanţei albe se reflectă în anormalitatea imaginilor RMN obţinute în T_2, deşi ariile de glioză cronică se evidenţiază mai bine în T_1. RMN poate evidenţia leziunile demielinizante la peste 95% din bolnavii de scleroză multiplă, dar nu oferă suficientă diferenţiere de alte boli ale substanţei albe (fig. 2.16). Anomalii microvasculare nespecifice în substanţa albă sunt prezente la peste 50% dintre subiecţii normali după 50 de ani.

Mişcarea protonilor în vasele de sânge circulant oferă posibilitatea evidenţierii structurii vaselor cerebrale şi extra-cerebrale. S-au elaborat metode care combină cartografia de fază şi angiografia în rezonanţă magnetică (ARM), pentru înregistrarea şi măsurarea fluxului sangvin cerebral (fig. 2.17). ARM este o tehnică neiradiantă şi neinvazivă de investigare a structurilor vasculare intra- şi extracerebrale, fără folosirea agenţilor de contrast. Tehnica se adaptează ariei investigate, direcţiei fluxului şi vitezei de curgere a sângelui. Detaliile morfologice rămân totuşi inferioare angiografiei convenţionale şi până acum neadecvate pentru investigarea corectă a anevrismelor sau pentru planificarea terapiei endovasculare. ARM oferă imagini de foarte bună calitate ale vaselor magistrale la nivelul gâtului şi, în unele centre, a devenit investigaţia de elecţie a bolii ateromatoase carotidiene şi vertebrale. Studiile fluxului LCR pot ajuta la clarificarea etiologiei hidrocefaliilor şi pot avea importanţă prognostică în evaluarea preoperatorie a pacienţilor suspectaţi de hidrocefalie cu presiune normală.

Tehnicile de imagistică RMN evoluează rapid şi câteva inovaţii recente conţin promisiuni pentru aplicaţii clinice utile în viitorul apropiat. Tehnicile experimentale pentru demonstrarea mişcării protonilor în interiorul voxelilor au fost folosite pentru obţinerea de imagini "de difuziune" ale ţesutului cerebral. Difuzia anisotropă în tecile de mielină a făcut posibilă evidenţierea selectivă a tracturilor de substanţă albă. Tehnici similare utilizate în demonstrarea perfuziei cerebrale pot permite identificarea "ariilor de risc" într-o hipoperfuzie. Stimularea fotică sau motorie asociată cu tehnici de obţinere foarte rapidă a imaginilor au fost folosite pentru a demonstra activitatea metabolică cerebrală regională fără substanţe de contrast. Modificările de semnal observate se consideră a se datora scăderii concentraţiei dezoxi-hemoglobinei ce se produce la creşterea locală a fluxului sanguin cerebral. Această tehnică, denumită RMN funcţională sau RMNf, oferă posibilitatea evidenţierii anomaliilor cerebrale funcţionale, acolo unde modificările anatomice sunt absente, extinzând rolul RMN la investigarea unei game largi de stări patologice.

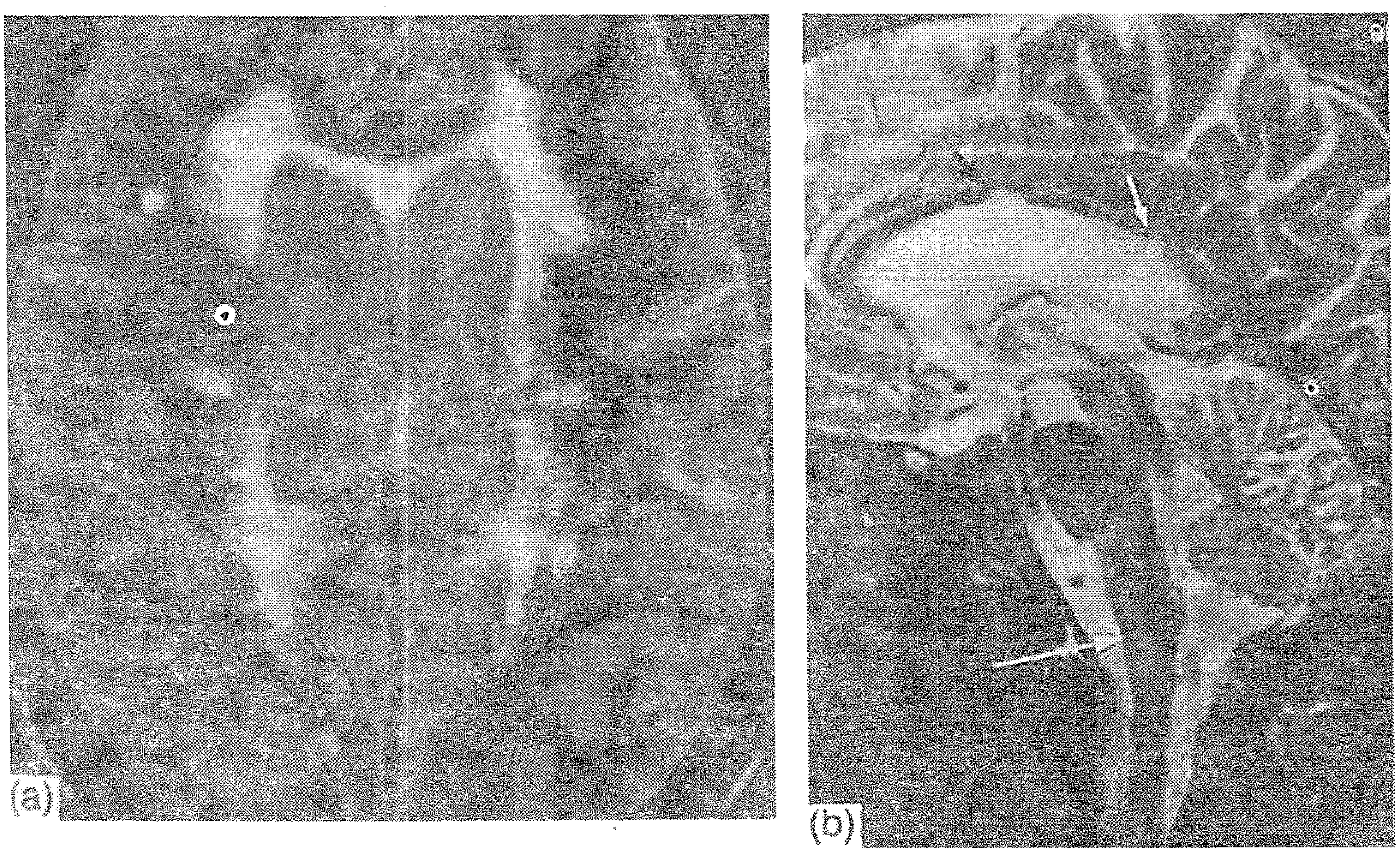


Fig. 2.16. *a* - Imagine RMN transaxială în T_2 a unor plăci de demielinizare extinse, situate periventricular la un pacient cu scleroză multiplă. *b* - Imagine parasagitală în T_2 cu imagini asemănătoare în corpul calos şi în trunchiul cerebral inferior (săgeţi).

Angiografia cerebrală

Vizualizarea circulației intracraniene poate fi obținută prin injectarea percutană sau prin cateterizarea selectivă a arterelor carotide sau vertebrale și administrarea substanțelor iodate de contrast. Cateterizarea selectivă se efectuează prin tehnica Seldinger, o metodă percutană de introducere a cateterului și a sârmei flexibile de ghidaj în artera periferică. Artera femurală este cel mai frecvent folosită și cea mai sigură. Angiografia cerebrală este o tehnică bine implantată în laboratoarele de neuroradiologie pentru demonstrarea anatomiei topografice a vaselor. Punerea în evidență a detaliilor vasculare poate fi obținută prin filmări seriale rapide cu substracție și magnificare radiografică. Substracția este o tehnică fotografică sau electronică prin care fondul perturbator al unei imagini cu contrast poate fi eliminat.

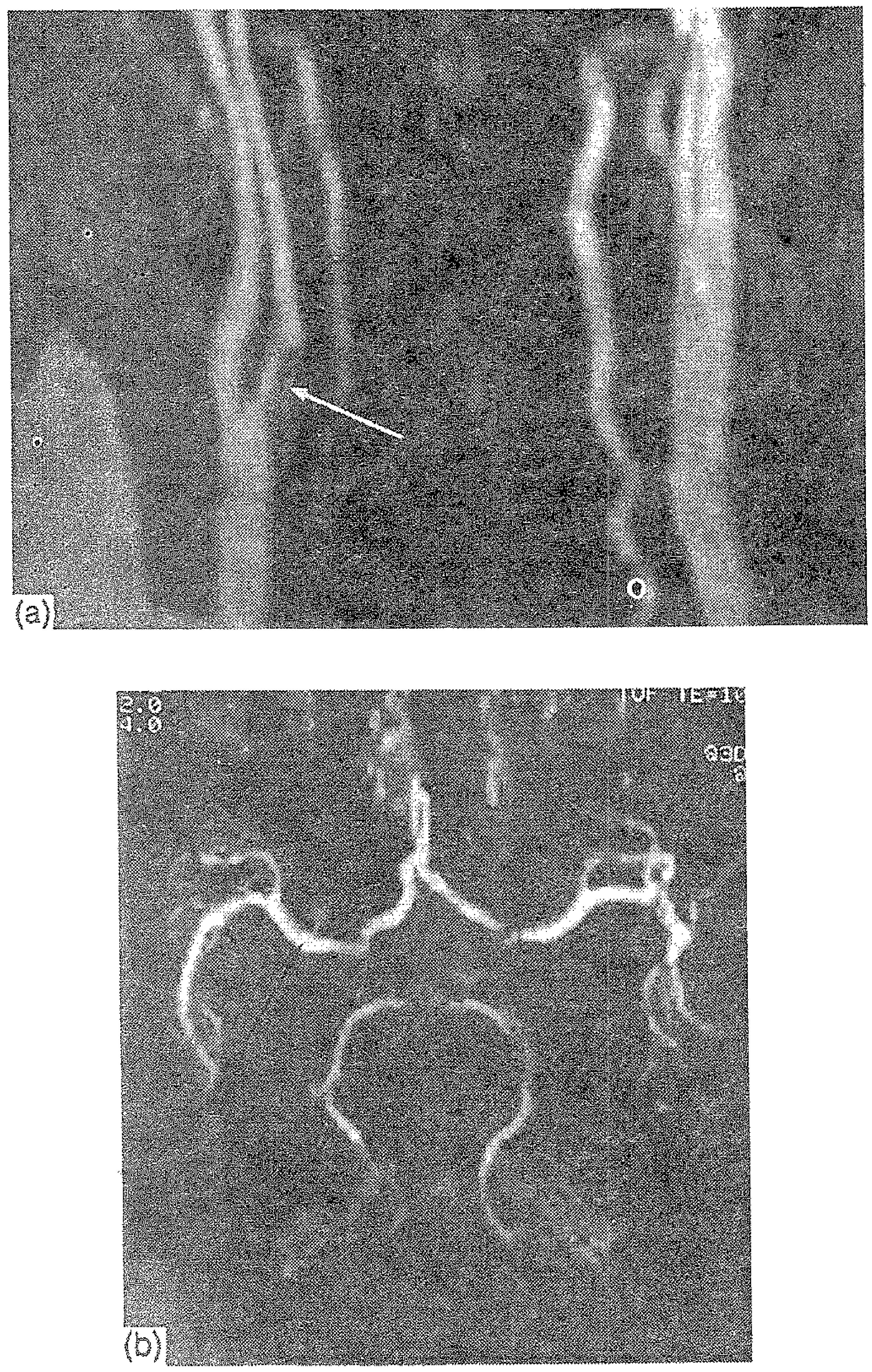


Fig.2.17. *a* - Angiogramă RMN (ARM) arătând structura ateromatoasă la originea carotidei externe drepte (săgeată). *b* - Angiogramă RMN (ARM) a cercului lui Willis evidențiind arterele cerebrale mijlocii (săgeata lungă) și posterioare (săgeata scurtă).

Deplasarea locală sau la distanță a vaselor cerebrale poate permite un diagnostic anatomic, iar demonstrarea unei circulații anormale poate stabili diagnosticul fiziopatologic (fig.2.18). Delimitarea precisă a anomaliilor vasculare și a bolilor ocluzive poate fi obținută numai prin angiografie. Folosirea angiografiei cerebrale ca metodă de screening a fost înlocuită azi prin tomografia computerizată (CT).

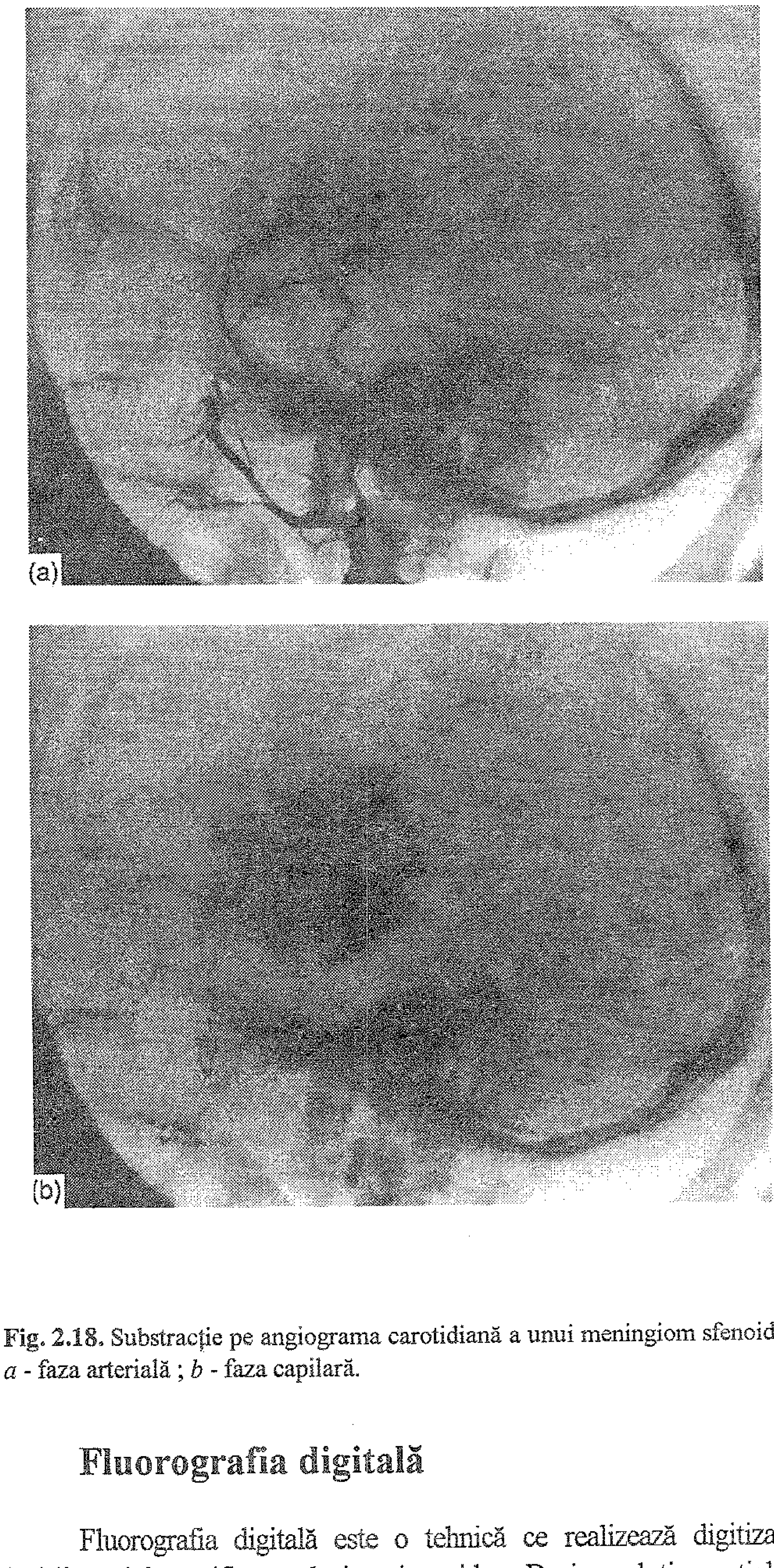


Fig. 2.18. Substracție pe angiograma carotidiană a unui meningiom sfenoidal : *a* - faza arterială ; *b* - faza capilară.

Fluorografia digitală

Fluorografia digitală este o tehnică ce realizează digitizarea ieșirii unui intensificator de imagine video. Deși rezoluția spațială a imaginii nu este la fel de bună ca pe filmul convențional, substracția electronică a cadrelor video, împreună cu alte tehnici de prelucrare a imaginii, permit vizualizarea vaselor intra- și extracerebrale prin simpla injecție intravenoasă a substanței de contrast. Tehnica intravenoasă are avantaje particulare în cazurile în care penetrarea directă a sistemului

arterial ar fi hazardată, în monitorizarea afecţiunilor intracerebrale şi în evitarea manipulării asupra anevrismelor arteriale mari. Este uşor de practicat şi poate fi efectuată ambulator. Dezavantajul său constă în natura neselectivă a vaselor evidenţiate. Fluorografia digitală, în asociere cu injectarea arterială a mediului de contrast, permite folosirea unor cantităţi mai mici de substanţă decât în arteriografia convenţională (fig.2.19,*b*). Prezintă calitatea suplimentară de a putea fi proiectată imediat pe un televizor. Ambele calităţi sunt importante în cursul intervenţiilor chirurgicale.

Intervenţii chirurgicale

Perfecţionarea tehnică a cateterelor şi descoperirea agenţilor embolizanţi injectabili au făcut posibilă dezvoltarea unor tratamente endovasculare de succes în tulburările circulatorii intra- şi extracraniene. Un cateter larg, introdus într-o arteră vertebrală sau carotidă internă/externă, permite introducerea unei game de microcatetere specializate, care pot fi la rândul lor folosite pentru introducerea de material embolizant, pentru dilatarea stenozelor vasculare sau pentru dizolvarea trombului intravascular. Asemenea microcatetere pot fi direcţionate de fluxul sangvin sau ghidate activ pentru a ajunge profund în circulaţia cerebrală.

Embolizarea preoperatorie a unor tumori vasculare cu particule embolice de 50–200μm poate simplifica mult extirparea chirurgicală ulterioară (fig.2.20). Asemenea embolizări pot produce numai ocluzii vasculare temporare şi, de aceea, trebuie efectuate la mai puţin de cinci zile de intervenţie.

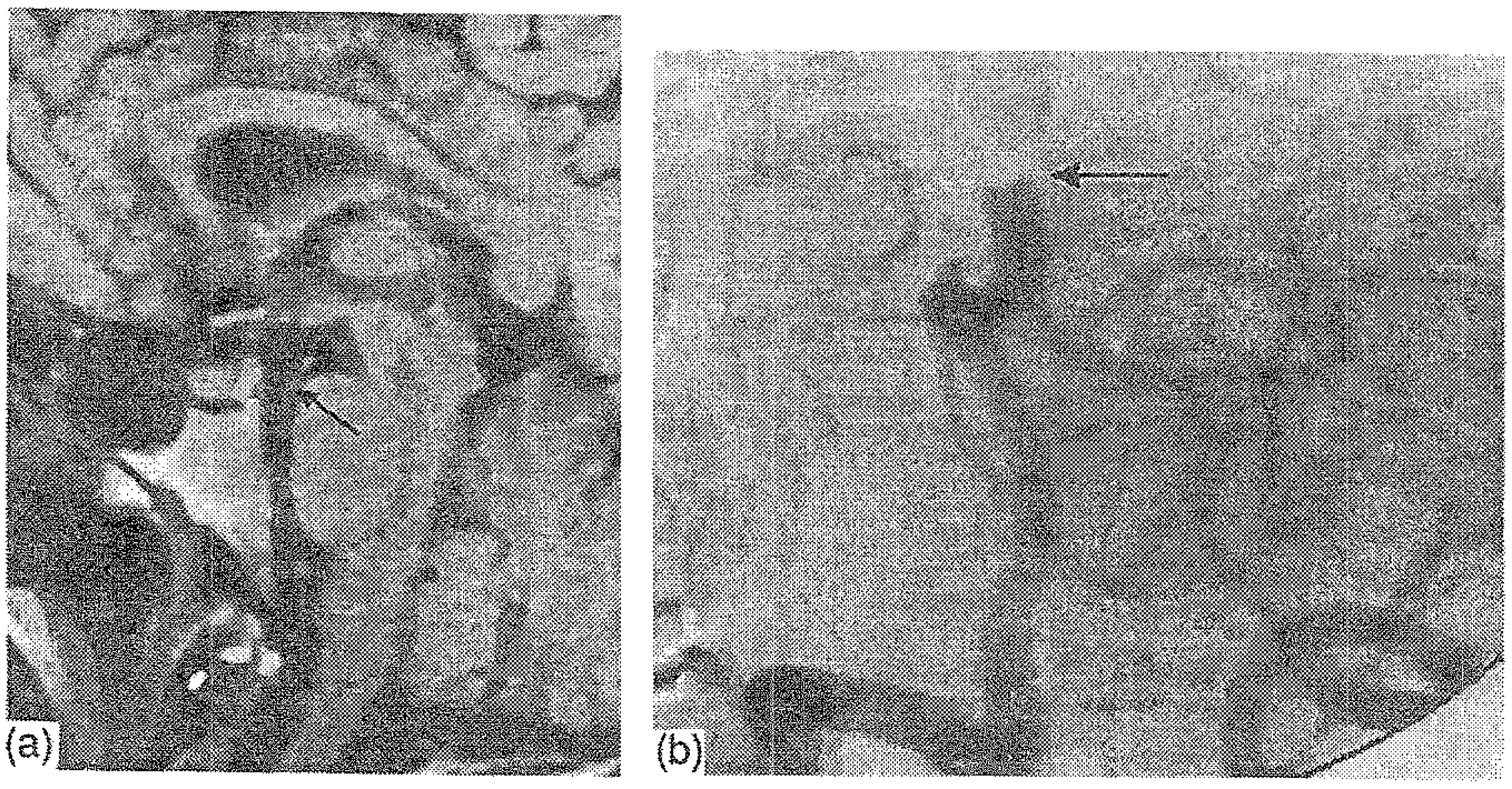


Fig. 2.19. *a* - Imagine RMN ponderată în T_1 arătând o creştere de semnal (săgeată) datorită trombozei arterei bazilare terminale. *b* - Substracţie digitală a circulaţiei posterioare, arătînd ocluzia completă a arterei bazilare distale imediat deasupra originii arterei cerebeloase inferioare (săgeată).

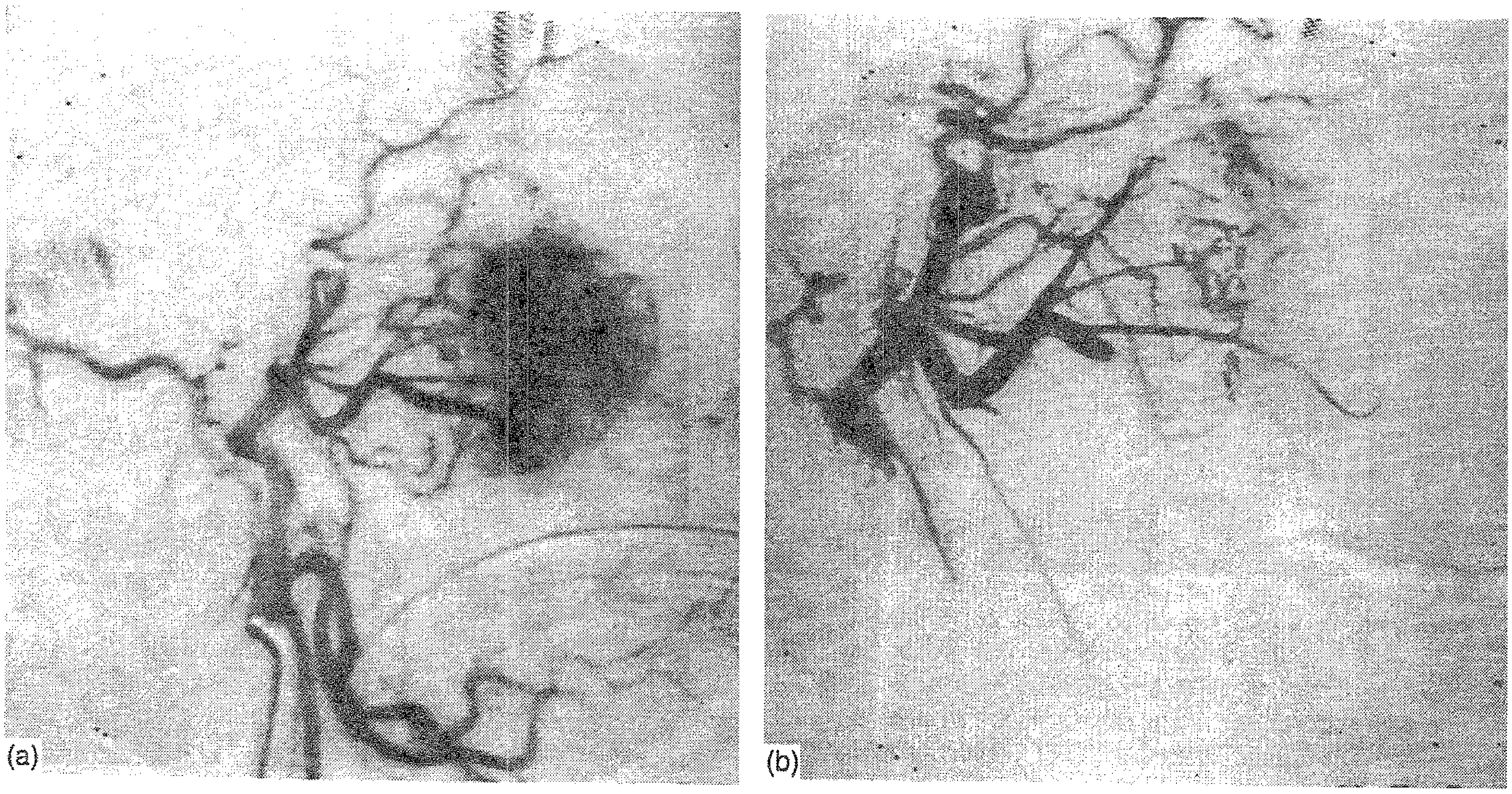
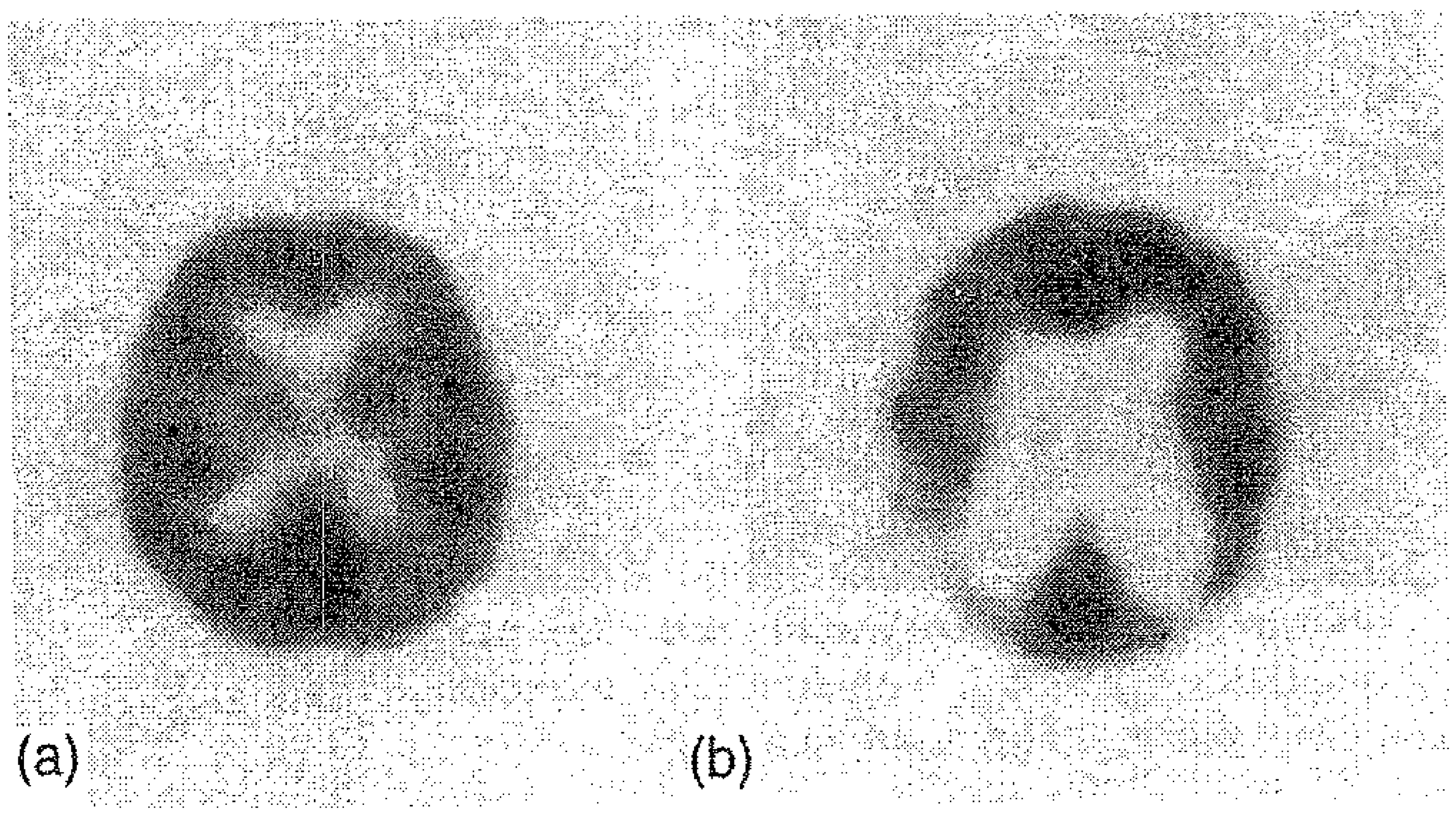


Fig. 2.20. Angiogramă carotidiană cu substracţie digitală la un angiofibrom juvenil : *a*) pre- şi *b*) postembolizare.



Fig. 2.21. Scintigrafie cerebrală cu radionuclizi (^{99}Tc) la un caz cu metastaze multiple. În stânga, proiecţie anteroposterioară; în dreapta, proiecţie laterală stângă. (Cu bunăvoinţa dr. H.G. Testa, Manchester Royal Infirmary. Marea Britanie.)



Fig, 2.22. Imagini transaxiale cu ^{99}Tc HM-PAO: *a* - subiect normal; *b* - boala Alzheimer. A se nota distribuţia uniformă a trasorului la subiectul normal şi captarea scăzută în regiunile parieto-occipitale la pacientul cu boala Alzheimer. (Cu bunăvoinţa dr. H. G. Testa, Manchester, Royal Infirmary, Marea Briatnie.)

Ocluzia vasculară permanentă poate fi obţinută prin injectarea de polimeri lichizi embolizanţi precum methoxy- şi cianoacrilatul. Acest tip de embolizare este metoda de elecţie folosită în multe malformaţii arterio-venoase intracerebrale inoperabile. Scopul este de a reduce malformaţia la o dimesiune convenabilă (2cm) pentru radioterapie. Embolizarea în aceste circumstanţe comportă un risc semnificativ, este laborioasă, scumpă şi cere multă experienţă.

Tratamentul endovascular al anevrismelor cerebrale implică ocluzia lumenului anevrismal prin balonaşe detaşabile ori prin introducerea unor mici fragmente de metal care să provoace tromboza. Tehnica este practicată tot mai frecvent, dar rezultatele sunt încă imprevizibile, iar beneficiul pe termen lung, în comparaţie cu cel al clipării chirurgicale, încă nesigur. Ocluzia endovasculară are valoare mai mare în tratamentul anevrismelor gigante şi a înlocuit în mod curent ocluzia chirurgicală în tratamentul anevrismelor de sinus cavernos inoperabile.

Folosirea baloanelor sau a angioplastiei cu laser în tratamentul stenozei arterelor carotide sau vertebrale este în creştere. Grija iniţială că angioplastia ar favoriza propagarea embolilor nu a fost confirmată. Experienţa a arătat că angioplastia cerebrală este o tehnică relativ sigură şi este cea mai bună opţiune la mulţi bolnavi arteriopaţi la care riscul anesteziei generale este inacceptabil.

Angioplastia folosind catetere cu microbalonaş a fost folosită pentru a trata spasmul arterial consecutiv hemoragiei subarachnoidiene. Angioplastia arterelor cerebrale mijlocii şi anterioare pare să îmbunătăţească prognosticul pacienţilor cu spasm sever dar comportă un oarecare risc de perforaţie arterială. Injecţia agenţilor trombolitici a fost folosită pentru a minimiza efectele produse de embolii arteriali cerebrali. Tehnica necesită o cateterizare superselectivă, iar tratamentul trebuie iniţiat timpuriu, de preferat în primele două ore după embolizare. Tromboliza imediat postoperatorie la pacienţii care au suferit migrarea unor emboli cerebrali în cursul operaţiei de by-pass cardiac poate să şteargă complet deficitul neurologic. Încercările de tromboliză la mai mult de două ore după eveniment se asociază cu o rată mai scăzută de succes şi cu un risc crescut de hemoragie cerebrală. Tromboliza nu şi-a demonstrat valoarea în tromboza cerebrală spontană, din cauza intervalului prea lung de la debut la prezentare.

Scintigrafia cerebrală cu radioizotopi

Substanţele radiofarmaceutice administrate intravenos se echilibrează în fluidul extracelular şi în mod normal nu pătrund prin bariera hematoencefalică. Techneţium (^{99}Tc) sub formă de pertechnetat este cel mai folosit agent intravenos pentru studiul cerebral static. Detectorii aşezaţi într-un scanner rectilinear, gama-camera, înregistrează activitatea din ţesuturile moi, sinusurile venoase majore şi unele procese patologice ale creierului. Structurile normale ale creierului nu sunt vizualizate. Numai anomaliile vasculare care distrug bariera hematoencefalică se evidenţiază. Imagistica folosind radionuclizi este sigură, comportă doze mici de radiaţii şi poate fi efectuată ambulator. Sensibilitatea metodei depinde nu numai de localizarea şi dimensiunea anomaliei ci şi de natura acesteia (fig 2.21). O frecvenţă mare a rezultatelor fals negative poate fi anticipată pentru fosa posterioară şi baza craniului, indiferent de dimensiunea sau caracterul histologic al leziunii, datorită activităţii ţesuturilor supraiacente. Imagistica cu radionuclizi suferă semnificativ din cauza lipsei de caracterizare tisulară. Zonele de infarctare cerebrală pot mima, de exemplu, în primele două săptămâni, o activitate tumorală datorită captării de izotopi. Au fost propuse câteva metode de măsurare a fluxului sangvin folosind trasori nedifuzabili, precum ^{133}Xe, prin inhalaţie sau injecţii intracarotidiene. Ele nu sunt metode de rutină în examinarea paraclinică. Un minicalculator cuplat la o gama-cameră permite obţinerea rapidă de imagini în dinamică (una pe secundă sau mai mult), ce pot fi sortate digital şi apoi prelucrate. O asemenea angiografie cu radionuclizi permite demonstrarea unor variaţii patologice ale circulaţiei.

Aparatele moderne pot produce imagini care arată distribuţia radioizotopilor într-o secţiune de ţesut. *Single proton emission computed tomography* (SPECT) foloseşte tehnici de reconstrucţie pe calculator similare cu cele întrebuinţate în CT, dar poate furniza şi imagini în planul standard axial. O nouă clasă de agenţi cerebrali marcaţi cu emiţători fotonici de radiaţii gama: iodo-izopropyl amfetamina (IMP) şi hexa-metyl-propolinamina (HM-PAO), care traversează rapid bariera hematoencefalică, oferă un mijloc de a genera imagini ale metabolismului cerebral regional. Captarea de HM-PAO a fost folosită pentru a identifica activitatea neuronală crescută, responsabilă de epilepsia focală, pentru a diferenţia varietatea tulburărilor atrofice din demenţe (fig.2.22) sau pentru a confirma moartea creierului.

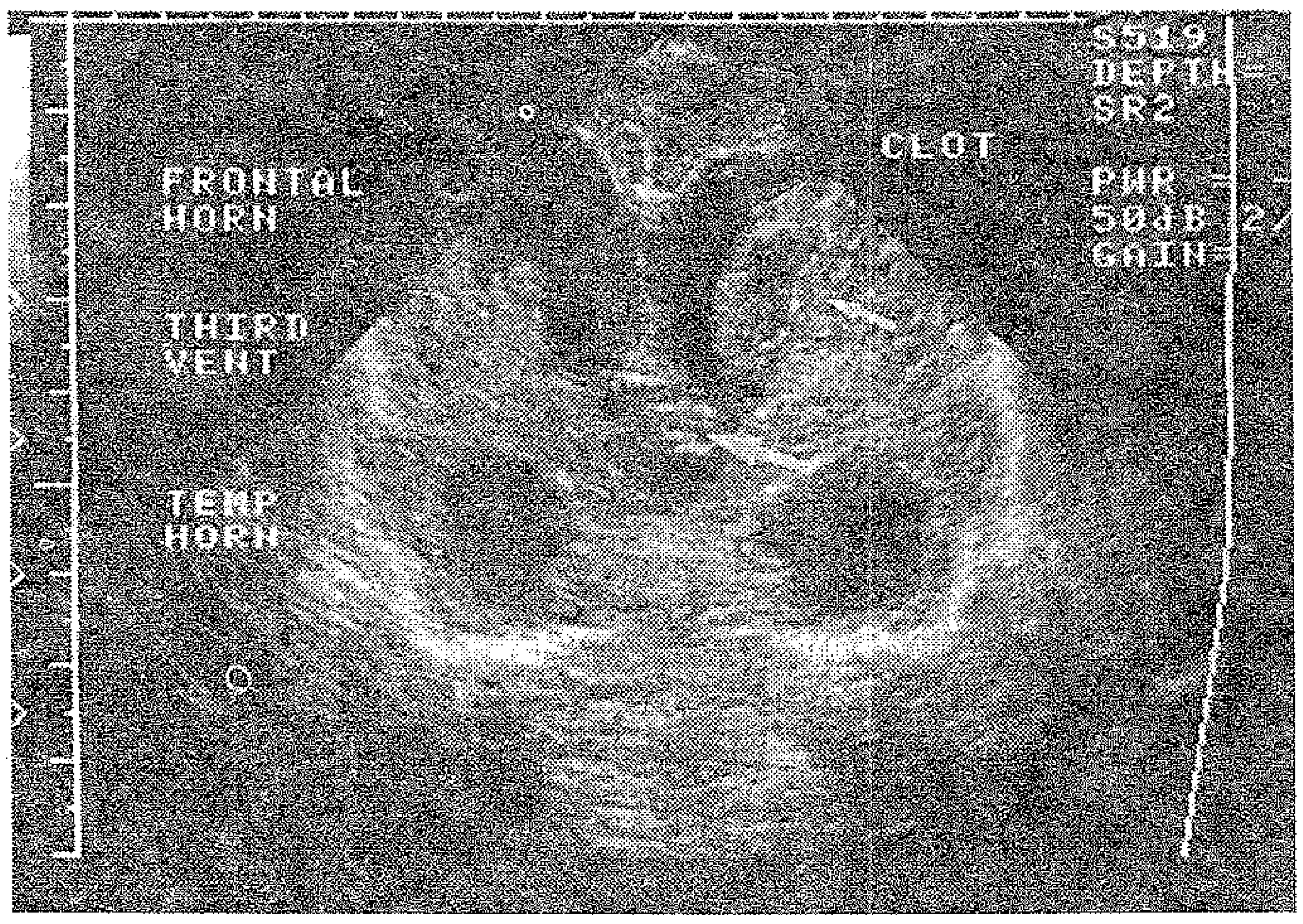


Fig. 2.23. Secţiuni coronale transcraniene cu ultrasunete, arătând o hemoragie periventriculară bilaterală cu extensie intracranială (săgeata mică) şi intraventriculară (săgeata mare). De notat dilatarea ventriculului III şi a ventriculilor laterali datorită hidrocefaliei secundare neobstructive. (Cu bunăvoinţa dr.S.Russell, St. Mary's Hospital, Manchester, U.K.).

Tomografia prin emisie de pozitroni (PET=*Positron Emission Tomography*) permite detectarea unor izotopi radioactivi cu viaţă scurtă precum ^{11}C, ^{13}N şi ^{15}O, dar necesită prezenţa unui ciclotron în apropiere. Studiile privind metabolismul glucozei şi sinteza proteinelor ca funcţii ale activităţii cerebrale sunt încurajatoare, în special în studiul tulburărilor cognitive.

Cisternografia radioizotopică poate fi efectuată folosind material solubil nonlipidic injectat intratecal, ca, de exemplu, o proteină marcată, precum albumina serică radioizotopică (RISA), sau chelaţii anorganici precum ^{169}Yb. Astăzi, CT şi RMN sunt metode mai atractive pentru a vizualiza morfologia sistemului ventricular şi dinamica circulaţiei LCR.

Ventriculografia

Vizualizarea sistemului ventricular cerebral prin introducerea de aer, ulei iodat sau substanţe de contrast iodate solubile printr-un orificiu de trepan, cere o intervenţie chirurgicală şi va fi recomandată după acceptul pacientului. Ventriculografia a fost înlocuită azi aproape complet prin CT şi RMN, rămânând folosită numai în perspectiva unor intervenţii stereotaxice.

Pneumoencefalografia

Vizualizarea sistemului ventricular şi a spaţiilor subarahnoidiene necesită introducerea fracţionată de 25–30 ml aer pe cale lombară şi poziţionarea selectivă a capului pacientului pentru a contrasta cu aer structurile de interes. Ea nu trebuie efectuată, în afara unor circumstanţe excepţionale, în prezenţa hipertensiunii intracraniene. Pneumoencefalografia este azi înlocuită de CT şi RMN.

Investigaţiile cu ultrasunete

Vibraţiile ultrasonice se produc prin trecerea unui curent electric printr-un cristal special. Undele ultrasonore generate astfel trec liber prin substraturile omogene dar sunt reflectate de unele interfeţe, urmând a fi detectate de acelaşi cristal. Acest procedeu este cunoscut drept scanning "A". Scanningul "B" este desemnat a produce o imagine a structurilor interne prin mişcarea controlată a sondei, imagine care poate fi obţinută în timp real. Metoda nu întrebuinţează radiaţii ionizante şi nu prezintă riscuri, dar necesită o îndemânare considerabilă a operatorului.

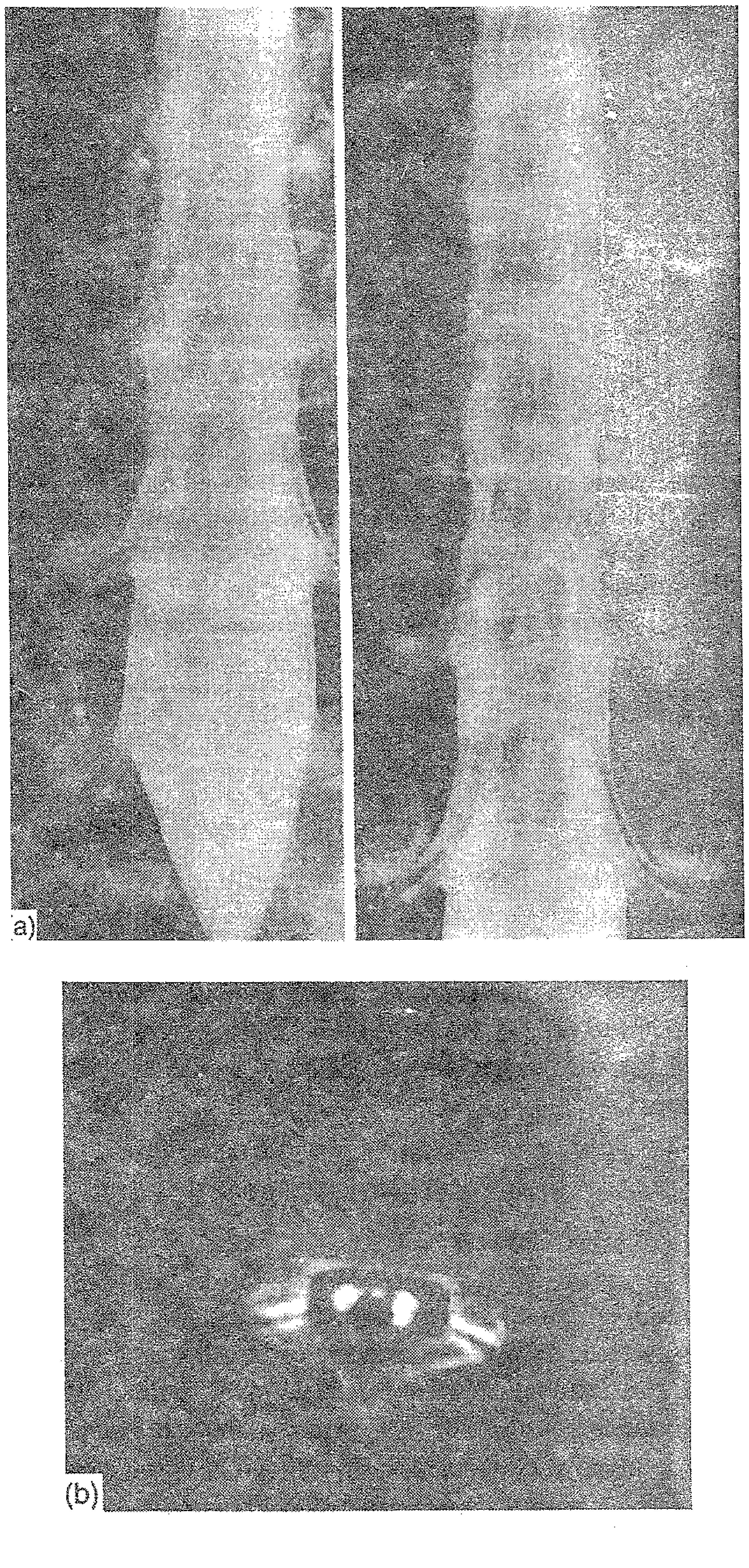
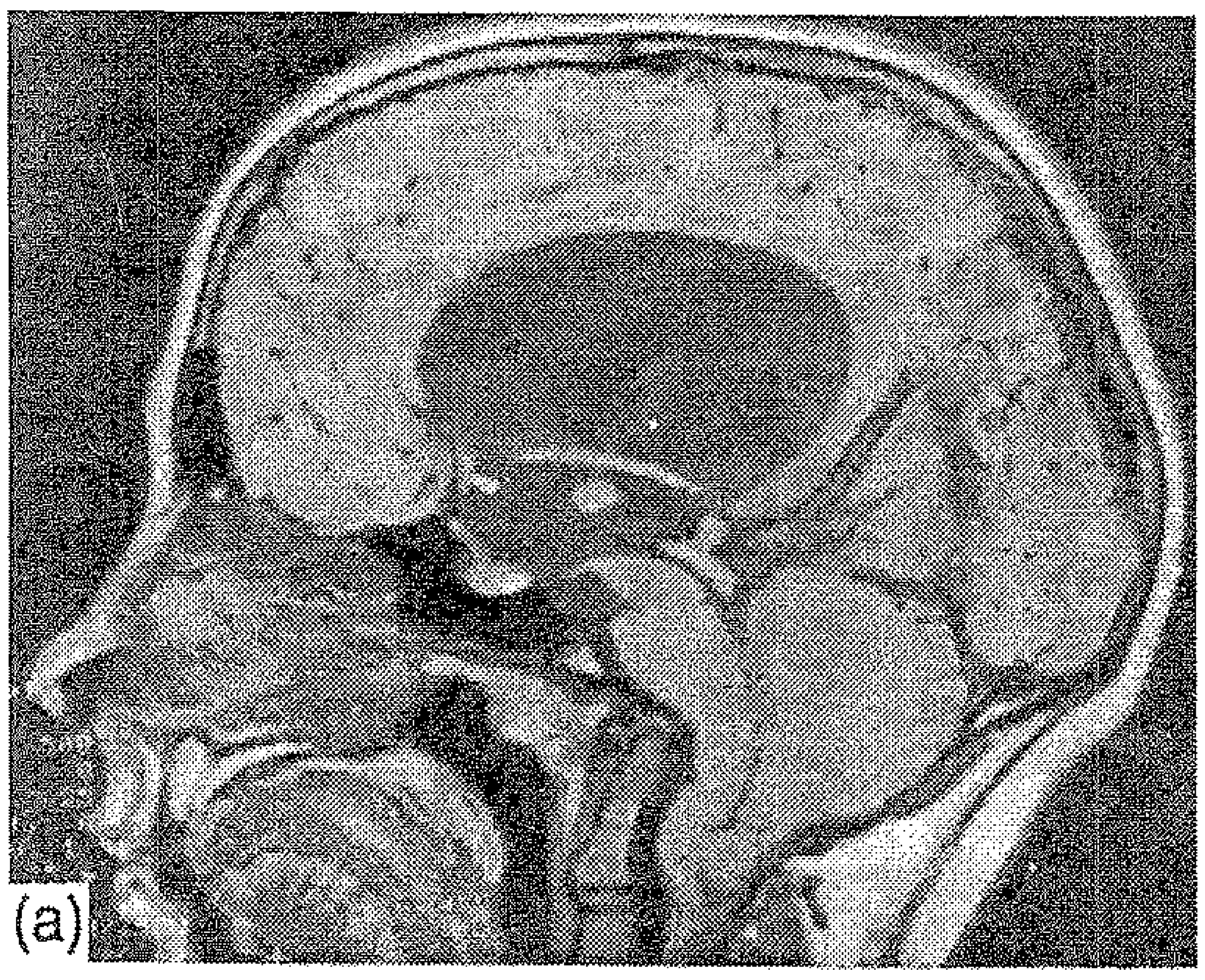


Fig.2. 24. Disrafism spinal: *a* - mielografie cu contrast lichid; *b* - mielografie asistată de calculator.



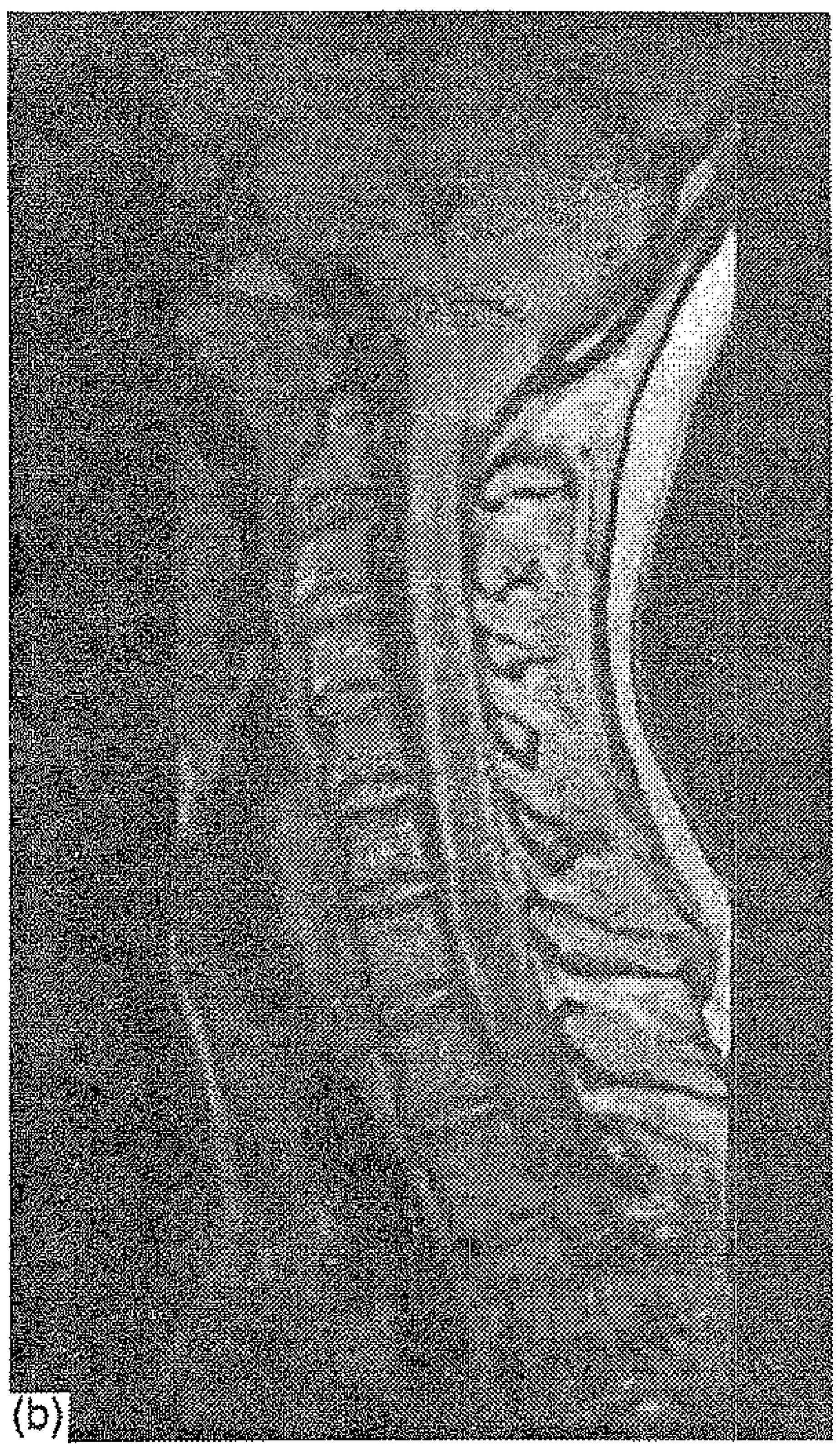


Fig. 2.25. Imagini RMN parasagitale ponderate în T_1: *a* - malformaţie Chiari II - prolaps al bulbului şi al cerebelului posterior prin foramen magnum; *b* - cavitate siringomielică în măduva cervicală.

Scanningul "A" poate vizualiza structurile intracraniene de linie mediană, pereţii ventriculari şi colecţiile subdurale. Scanningul "B" poate fi folosit cu succes în interiorul cutiei craniene la sugari prin "fereastra" fontanelei deschise. La nou-născuţi el poate arăta dimensiunea ventriculilor sau prezenţa hemoragiilor intracerebrale (fig.2.23). Tehnica poate fi folosită intraoperator la adulţi.

Patologia medulo-spinală

Radiografia simplă

Radiografia convenţională poate revela anomaliile congenitale şi câştigate ale coloanei vertebrale, precum şi bolile discurilor intervertebrale. În cazul eroziunii tumorale, leziunea poate fi detectată numai atunci când o parte semnificativă a corpului vertebrei a fost distrusă. Demonstrarea interesării ţesutului nervos sau a ţesuturilor moi necesită tehnici mai sofisticate.

Scintigrafia cu radioizotopi a coloanei vertebrale

Vertebrele sunt sediul frecvent al metastazelor scheletice din cancere. Detectarea lor reprezintă aplicaţia cea mai importantă a scanningului scheletic. Dispunem de mai multe substanţe radiofarmaceutice utilizabile, iar captarea lor este influenţată de aportul de sânge şi de metabolismul mineral al osului. Una dintre cele mai folosite este fosfatul de techneţium marcat (methylene diphosphonate).

Rolul scintigrafiei radioizotopice, ca metodă de screening în studiul bolii metastatice vertebrale, este bine precizat, deşi multe centre folosesc acum RMN ca investigaţie primară. Un număr de alte condiţii, boli degenerative sau modificări artritice ale articulaţiilor, pot determina de asemenea creşterea activităţii izotopice, deci şi în acest caz o radiografie, o CT sau o RMN pot fi necesare în completare.

Mielografia

Investigaţia ţesutului nervos din interiorul canalului spinal necesită introducerea unui contrast radiografic în spaţiul subarahnoidian. Medii de contrast negative (aer) şi pozitive (substanţe iodate) au fost, pe rând, folosite. Mielografia cu aer necesită o tomografie suplimentară. Uleiul iodat (Myodil) a fost cândva larg folosit în mielografie, dar este abandonat. Substanţele preferate astăzi sunt agenţii neionici, cu osmolaritate scăzută, care, datorită hidrosolubilităţii şi densităţii mici, oferă contur rădăcinilor nervoase şi conţinutului intratecal. Mediul de contrast poate fi introdus pe cale lombară sau cisternală. Când este limitată la coloana lombară, tehnica poartă numele de radiculografie (fig.2.24). Rolul mielografiei este acela de a indica localizarea anatomică a proceselor patologice din canalul vertebral şi de a clarifica relaţia lor cu dura (extra- sau intradurale) sau cu măduva spinării (extra- sau intramedulare).

Tomografia axială computerizată (CT) şi mielografia asistată de calculator (CAM)

După cum s-a arătat mai sus, CT este un procedeu non-invaziv, oferind o proiecţie axială a anatomiei topografice spinale pe fondul detaliat al muşchilor paravertebrali, al structurilor vasculare şi organelor cavitare. Ea oferă în special o identificare precisă a configuraţiei articulare, a joncţiunii apofizelor şi a relaţiilor lor cu canalul vertebral şi cu orificiile intervertebrale. Prin natura sa

cantitativă, ea poate oferi, de asemenea, o estimare directă a gradului de mineralizare osoasă din scheletul axial.

CAM reprezintă studiul prezenţei mediului de contrast în spaţiul subarachnoidian spinal prin CT. Sensibilitatea mai mare a CT permite detectarea mediului de contrast hidrosolubil în concentraţii mult mai mici decît prin radiografia convenţională. Injectat pe cale lombară, mediul de contrast apare în coloana toracică la o oră şi în cea cervicală sau în spaţiul subarachnoidian cerebral la 1–2 h de la injectare.

Rolul CT şi CAM în evaluarea leziunilor spinale este tot mai mult concurat de RMN.



Fig. 2.26. RMN postcontrast ponderată în T_1 a unui astrocitom chistic (săgeată) al măduvei cervicale superioare însoţit de o cavitate întinsă, conţinând resturi degradate de ţesut, ce coboară până la nivelul C_6.

Imagistica prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN)

RMN oferă câteva avantaje majore asupra celorlalte tehnici de investigaţie spinală şi, acolo unde este accesibilă, a înlocuit aproape complet mielografia, CT şi CAM drept investigaţii de elecţie. RMN este neinvazivă, nu presupune iradierea şi permite obţinerea de imagini secţionate în multiple planuri. Înregistratoarele de suprafaţă oferă imagini de o înaltă rezoluţie cu zgomot de fond scăzut. Grilele de detectori fazaţi permit vizualizarea întregii coloane vertebrale. Combinarea imaginilor ponderate în T_1 şi T_2 oferă un grad de caracterizare a ţesuturilor neatins de nici o altă modalitate de investigare.

Leziunile intramedulare sunt vizualizate direct de RMN. Întinderea lor craniocaudală poate fi demonstrată prin folosirea imaginilor parasagitale şi coronale. Diferenţierea dintre chisturile siringomielice (fig.2.25) şi tumorile solide este relativ facilă (fig.2.26). Aplicarea substanţelor de contrast accentuează imaginea de tumoare intramedulară în aproape toate cazurile iar investigaţia postcontrast în T_1 oferă o metodă precisă pentru a elucida extinderea tumorii înainte de intervenţia chirurgicală sau radioterapie.

Leziunile extramedulare intradurale şi relaţia lor exactă cu măduva spinării şi rădăcinile nervilor rahidieni se văd bine pe imaginile obţinute în T_1 sau în T_2 (fig.2.27). Spre deosebire de meningioame, tumorile neurofibromatoase au de obicei un semnal înalt. Majoritatea leziunilor spinale extradurale produc o adâncire a sacului tecal care poate fi bine demonstrat prin aplicarea anumitor radiofrecvenţe la care lichidul cefalorahidian apare cu semnal înalt (alb), producând un efect de mielogramă (fig.2.28). Distrugerea osoasă consecutivă a leziunilor neoplazice extradurale nu se poate demonstra bine pe imagistica obişnuită. Imaginile de ecou în gradient şi discordanţă de fază pot oferi în acest caz o demonstrare de mare acurateţe a invaziei osului prin metastaze (fig 2.29).

RMN are un rol aparte în examinarea bolilor degenerative ale coloanei. Boala degenerativă a discului intervertebral poate fi identificată timpuriu prin pierderea semnalului înalt – normal – al nucleului pulpos pe imaginile ponderate în T_2 (fig.2.28). Prolapsul, protruzia sau fragmentele sechestrate de disc pot fi clar evidenţiate. Modul de compresie asupra structurilor nervoase poate fi determinat pe imagini parasagitale şi axiale. Pot fi, de asemenea, puse în evidenţă cu exactitate stenoza canalului spinal, contribuţia afectării faţetelor articulare şi hipertrofia ligamentelor. Imaginile parasagitale ponderate în T_1 evidenţiază direct orificiile de conjugare şi prezenţa unei compresii a rădăcinii nervilor rahidieni.

Angiografia spinală

Principalele surse de irigare a măduvei spinării sunt artera spinală anterioară şi cele două artere spinale posterioare care merg de-a lungul rahisului, fiind alimentate de arterele radiculare. Vasele aferente anomaliilor vasculare spinale emerg la distanţă de leziune şi o cateterizare selectivă a mai multor asemenea vase este de obicei necesară. Angiografia spinală are valoare în diagnosticul malformaţiilor arteriovenoase şi al fistulelor arteriovenoase durale, dar are un rol limitat în investigarea tumorilor spinale.

Intervenţii chirurgicale

Intervenţia endovasculară în canalul spinal se limitează la embolizarea malformaţiilor arteriovenoase şi a fistulelor arteriovenoase durale. Malformaţiile arteriovenoase spinale sunt rare; ele apar de obicei la adultul tânăr, însoţindu-se lent de un deficit neurologic progresiv. Diagnosticul este adesea sugerat de demonstrarea unei vene spinale dilatate pe mielografie sau RMN, dar angiografia este chemată să confirme diagnosticul şi să identifice vasele aferente majore care ar putea fi disponibile pentru embolizare.



Fig. 2.27. Imagine coronală RMN ponderată în T_1 a unui meningiom toracic intradural comprimând măduva spinării.



Fig. 2.28. Secțiune sagitală RMN ponderată în T_2 a coloanei lombare. De notat degenerarea discurilor intervertebrale la L_4 - L_5 şi L_5 - S_1, cu pierderea semnalului discal şi herniere a discului.

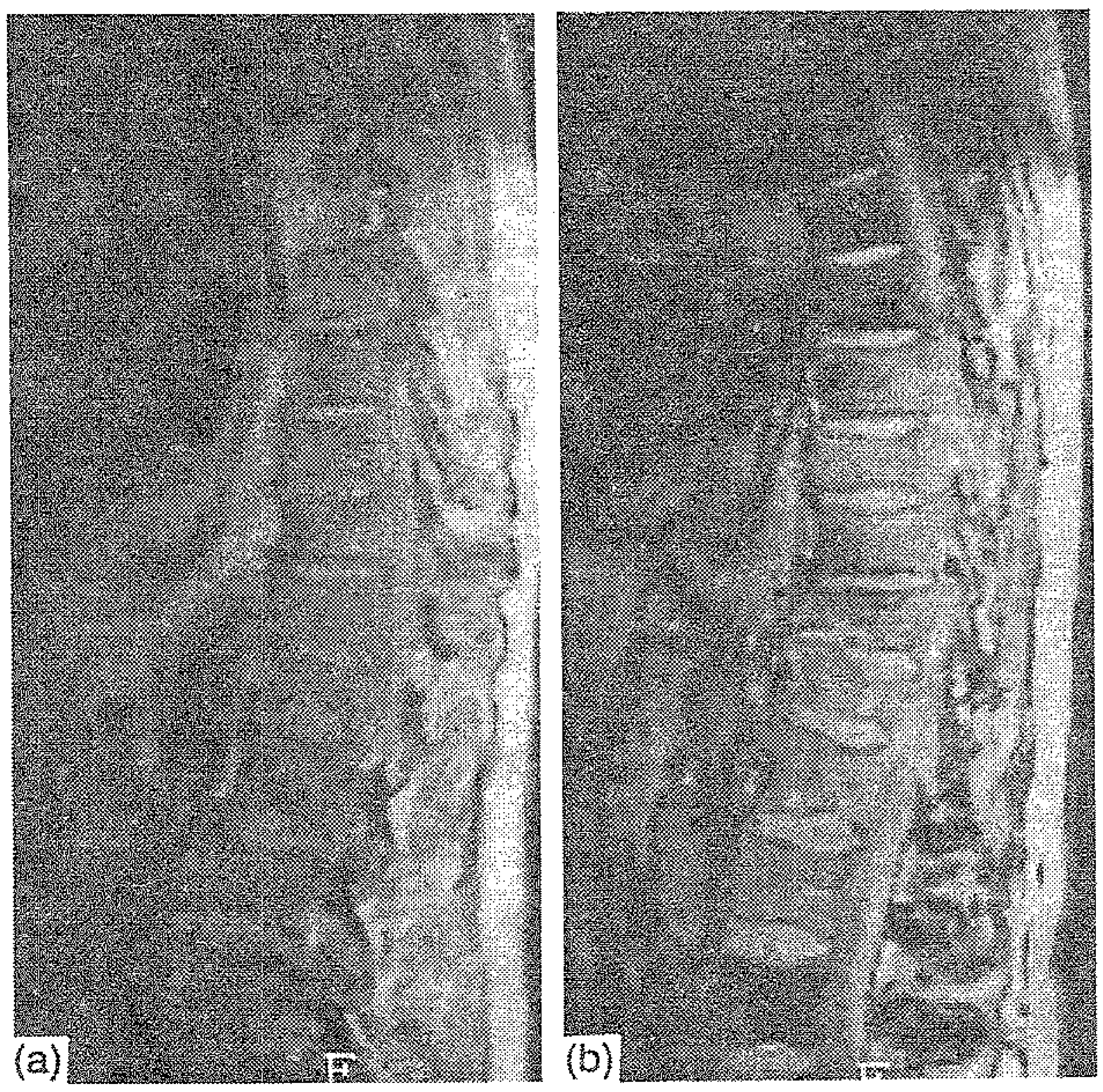


Fig. 2.29. Imagini RMN la un pacient cu metastaze prostatice extinse: *a* - imagine în gradient de ecou; *b* - imagine în gradient de ecou şi discordanță de fază. Măduva spinală normală apare ca o arie de semnal scăzut (neagră); ariile cu semnal înalt reprezintă invazia metastatică.

Se folosesc agenți de embolizare permanentă introduşi după cateterizarea supraselectivă a principalelor artere aferente. Injecțiile se pot face numai distal de ramurile radiculare care irigă măduva, dar injecția în vasul care alimentează artera radiculară spinală principală (Adamkiewicz) este rareori posibilă tehnic. În ciuda acestor dificultăți, malformațiile arteriovenoase spinale pot fi tratate prin embolizare în majoritatea cazurilor.

Fistulele durale arteriovenoase apar la pacienții de vârstă medie şi la bătrâni. Ele induc simptome prin compresie vasculară a conului medular datorită dilatării mari a venelor spinale şi extradurale. Majoritatea fistulelor durale arteriovenoase sunt alimentate de o singură fistulă arteriovenoasă directă localizată în jurul tecii unei rădăcini nervoase de la nivel lombar sau dorsal inferior. Embolizarea este, de obicei, tehnic posibilă, dar rezultatele favorabile apar numai în 50% din cazuri.

CT şi fluoroscopia pot fi folosite cu considerabilă acuratețe în ghidarea biopsiilor spinale. Biopsia sub observație CT are o mare valoare şi oferă, de obicei, suficient țesut pentru studiul histologic şi microbiologic, evitând deschiderea chirurgicală altădată necesară.

Colapsul vertebral dureros, provocat de hemangioame, malformații venoase sau neoplasme (limfom, leucemie, mielom), poate fi tratat radical sau paliativ prin injectarea ghidată radiologic de ciment osos metacrilat. În această tehnică numită vertebroplastie, se umplu cu ciment spațiile trabeculare ale vertebrei tasate, îmbunătățind stabilitatea şi rezistența osului afectat. În cazurile bine selectate, vertebroplastia poate opri un proces distructiv benign şi poate calma pentru o bună perioadă de timp durerile pacienților cu tumori spinale distructive maligne.

Bibliografie

Atlas, S.W. (ed.) (1991). *Magnetic resonance imaging of the brain and spine.* Raven Press, New York.

Berenstein, A. and Lasjaunias, P. (1992). *Endovascular treatment of cerebral lesions.* Springer-Verlag, Heidleberg.

Grainger, R.S. and Allison, D.J. (1992). *Diagnostic radiology: an Anglo-American textbook of imaging. Part 9. Neuroradiology.* Churchill Livingstone, Edinburgh.

Isherwood, I. (ed.)(1991). Neuroimaging. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 4, (6), 827-66.

Isherwood, I. (ed.)(1992). Neuroimaging. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 5 (6), 841-80.

Sutton, D. (ed.)(1992). *A textbook of radiology and imaging.* Part 7. *The central nervous system.* Churchill Livingstone, Edinburgh.

Woolpert, S.M. and Barnes, P.D. (1992). *MRI in pediatric neurorariology.* Mosby Year Books, St. Louis.

2.2. Electroencefalografia

B.B. MACGILLIVRAY

(Traducerea: D.M.Psatta)

Electroencefalograma (EEG) evaluează aspecte ale funcției cerebrale și este, în general, o sursă de informații subutilizată. Investigația de rutină este relativ ieftină, simplă, neinvazivă și poate fi folosită la patul bolnavului sau pentru o monitorizare pe termen lung. Oferă informație funcțională și este de cel mai mare folos în cazul în care nu există anomalii structurale clar demonstrabile. Cum este adeseori utilă în elucidarea efectelor secundare sau a naturii modificărilor structurale, ea nu este o metodă alternativă ci mai degrabă una complementară pentru tomografia computerizată (CT) sau investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Întrucât nu revelează decât modificările funcționale, unele leziuni structurale sau afectări structurale tranzitorii pot fi trecute cu vederea. Este o bună metodă de urmărire în evoluție a unor boli neurologice.

Natura EEG

EEG furnizează date despre creier cam în același mod în care EKG furnizează date despre inimă iar modul lor de interpretare este similar. Dacă geneza EKG este bine cunoscută, EEG este o funcție mult mai complexă, cu multipli generatori distribuiți în tot creierul și sensibilă la influențe subtile ca nivelul atenției, conștienței etc. Topografia manifestărilor este importantă. Înregistrările se măsoară în microvolți (μV) și necesită un echipament destul de sofisticat pentru a evita artefactele și influențele externe. Interpretarea necesită o foarte bună cunoaștere a tehnologiei și a relațiilor clinice, neputând fi făcută de către neinițiați.

Din considerente practice, EEG se poate presupune a fi generată numai de neuronii scoarței cerebrale. Elementele paraneuronale, tumori, cheaguri de sânge, infarcte, chisturi sau abcese sunt intrinsec silențioase, deși adeseori pot avea efect asupra funcționării și deci a activității EEG a neuronilor adiacenți și a conexiunilor lor la distanță. Comportamentul funcțional al neuronilor corticali reflectat de EEG este afectat de circumstanțe locale, cicatrice gliale, infiltrate, infecții, anoxie, tulburări metabolice, sau, mai ales, de influențe excitatorii și inhibitorii din structurile profunde conectate la neocortex precum talamusul și trunchiul cerebral. Unele dintre cele mai importante modificări EEG apar în cursul somnului și le pot depăși cu mult pe cele întâlnite în condiții patologice.

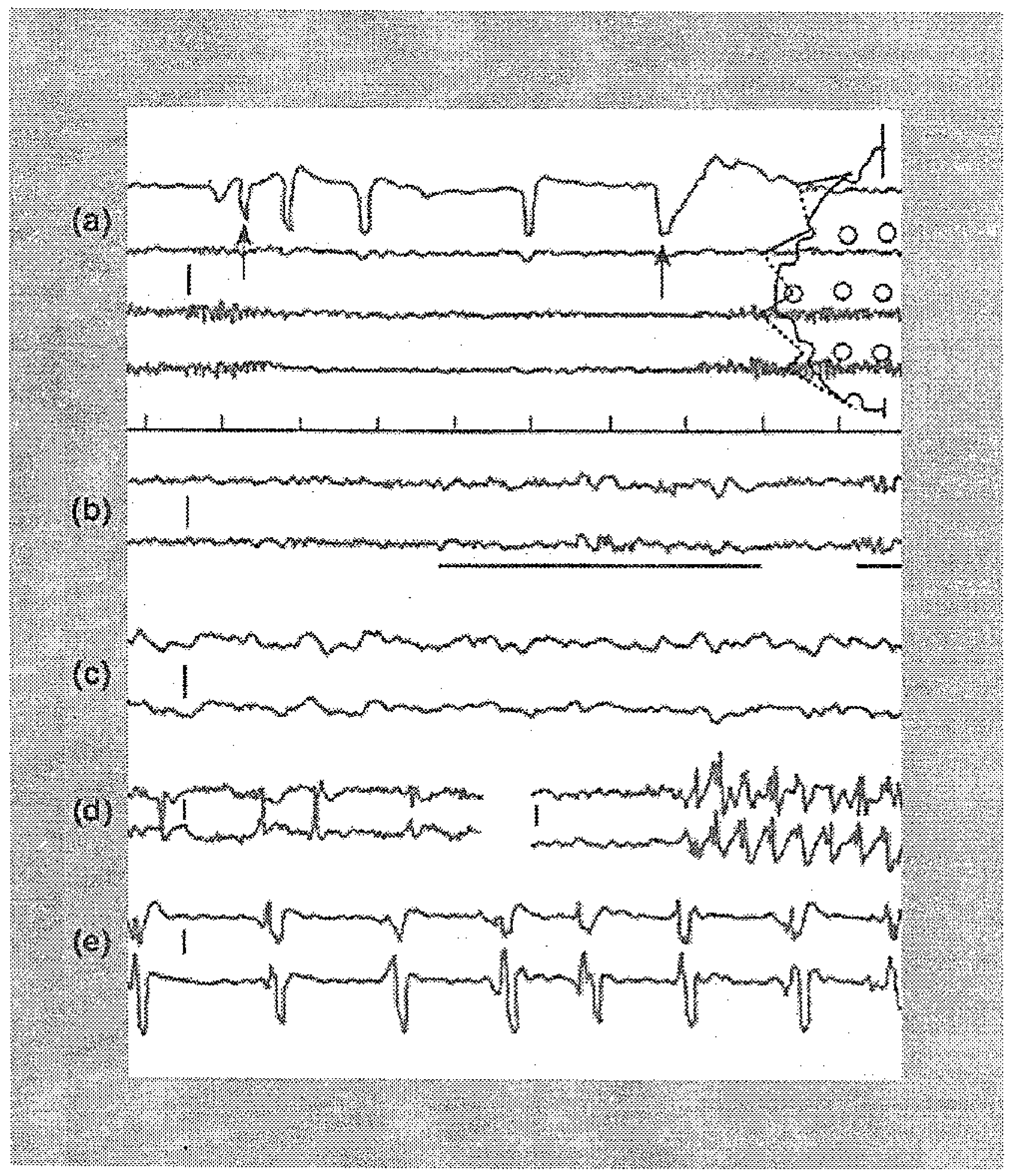


Fig. 2.30. Exemple de trasee EEG: *a* - înregistrare normală și efectele atenției la deschiderea ochilor (între săgeți). Montajul în dreapta; *b* - anomalii modeste intermitente într-o afecțiune cerebrovasculară; *c* - activitate neregulată în encefalită; *d* - stânga, vârfuri epileptice focale; dreapta, debutul descărcării epileptice generalizate; *e* - descărcări supravoltate repetitive după o anoxie cerebrală globală prevestind sfârșitul fatal. Marcajul orizontal în (*a*) indică secunda pentru toate traseele; barele verticale = 100 μV.

Anomaliile EEG sunt datorate fie deconectării corticale, rezultând adesea din leziuni la distanță, fie unei descărcări patologice sincrone a neuronilor, în caz de epilepsie. Cititorul trebuie să înțeleagă că prezența unei anomalii EEG cu o anumită localizare pe scalp nu arată în mod obligatoriu o patologie locală, cortexul subiacent putând fi normal. Toate anomaliile EEG trebuie interpretate în lumina conexiunilor anatomice din interiorul creierului.

Fiecare electrod "privește" activitatea coordonată sau sincronă a neuronilor dintr-un volum aproximativ de 2–3 cm în diametru din cortexul subiacent, reprezentând activitatea medie a câtorva zeci sau sute de mii de neuroni (strict vorbind, electrodul captează media potențialelor postsinaptice ale neuronilor mari piramidali ai neocortexului). Desincronizarea acestor neuroni, atunci când cortexul prelucrează activ informația, se traduce printr-un traseu EEG de voltaj scăzut fără unde evidente, asemănătoare zgomotului de fond. Acesta este prezentat în fig. 2.30, *a* unde ritmul normal

occipital de 10 c/s este abolit de deschiderea ochilor, ca răspuns de trezire. Această simplă manevră de răspuns ne permite concluzia foarte importantă că sistemele de alertă din trunchiul cerebral sunt funcţionale şi operează asupra neocortexului prin conexiuni anatomice intacte.

Aproximativ o treime din cortexul cerebral din profunzimea şanţurilor, cel îngropat sub opercule precum insula sau cel de pe faţa medială şi bazală a creierului, este în general inaccesibilă înregistrării EEG directe. Leziuni active în aceste zone pot fi însă deduse din modificările apărute altundeva, dar această diferenţă în reprezentare trebuie reţinută atunci când legăm EEG de condiţia clinică.

Înregistrarea EEG

EEG este în mod normal înregistrată cu 20–22 de electrozi plasaţi la 6–8 cm unul de altul pe scalp, într-o poziţie regulată, standard, care leagă ariile înregistrate de anumite regiuni anatomice din creier. Fiecare din cele 8, 16 sau mai multe trasee (canale) ale înregistrării reprezintă diferenţele de potenţial care se produc între perechi de electrozi, determinate conform montajului (fig.2.30,*a*). Înregistrarea standard durează aproximativ 40 de minute (20 de minute de înregistrare propriu-zisă pe hârtie pliată şi adnotată). Procedeul include în mod obişnuit o perioadă de trei minute de hiperventilaţie care are efectul de a activa anomaliile EEG latente prin alcaloza hipocapnică.

Interpretarea EEG

Interpretarea EEG ia în considerare forma şi distribuţia undelor, ritmurile şi complexele de undă, incidenţa aspectelor normale şi patologice, simetria şi evenimentele paroxistice. Raportul EEG începe cu un sinopsis asupra înregistrării, având scopul de a servi drept *aide-mémoire* asupra principalelor anomalii ale EEG. Pentru iniţiaţi, raportul cuprinde indicaţii utile privind gradul de anormalitate al EEG şi chiar interpretări legate de condiţia clinică.

Un oarecare jargon este de folosinţă curentă. Ritm *alfa* se referă la o secvenţă de unde normale, aproape sinusoidale, având o frecvenţă de 8–13 c/s întâlnite în ariile occipitale atunci când pacientul se află cu ochii închişi, în condiţii de repaus (fig.2.30,*a*). Acest ritm se poate încetini într-o serie de condiţii metabolice şi toxice. Ritmurile *beta* sunt frecvenţe rapide, mai mari de 13 c/s, întâlnite în mod normal în regiunile anterioare şi centrale; ele pot fi de amplitudine mare, reflectând o predispoziţie genetică (modelul individual al EEG pare a fi determinat genetic). Activitatea de tip *beta* este crescută de drogurile sedative şi poate să dispară în cazul leziunilor superficiale şi cronice. Ritmul *delta* sau undele izolate *delta* sunt unde lente, cu frecvenţă mai mică de 4c/s. El este întotdeuna anormal la adultul treaz şi de obicei asociat cu patologia, însă apare în timpul somnului normal precum şi la sugari, copii şi adolescenţi. Undele *teta* sau frecvenţele lente intermediare, 4–8 c/s, sunt foarte variabile, apar de obicei în regiunile temporale şi scad la maturitate. Ele au adeseori semnificaţie patologică.

Raportul care urmează oferă o posibilă interpretare a înregistrărilor, bazată pe investigaţia clinică paralelă. Majoritatea anomaliilor EEG sunt nespecifice şi posibila lor variabilitate este mare. Dacă informaţia clinică paralelă este omisă, inadecvată sau incorectă, raportul poate fi de asemenea greşit sau nepotrivit. Este o practică bună de a discuta concluziile raportului cu electroencefalografistul dacă vrem ca folosul investigaţiei să fie maxim. Interpretarea trebuie întotdeauna legată de context.

Utilizarea EEG – Principii generale

Investigaţiile neurofiziologice reflectă starea funcţională a neuronilor. Observaţiile EEG fluctuante reflectă, foarte corect, starea funcţională schimbătoare a creierului; observaţiile însele pot fi corecte chiar dacă semnificaţia lor nu este întotdeauna clară.

EEG de rutină nu este decât o mostră de 15–20 min într-un continuum de reactivitate cerebrală. Cum se va arăta în continuare, investigaţia poate fi deseori negativă în prezenţa unei patologii clar identificabile, rezultatul negativ având mică valoare în unele circumstanţe. Un rezultat pozitiv, totuşi, are aceeaşi semnificaţie ca orice semn fizic obiectiv şi necesită întotdeauna o explicaţie. EEG este de mare valoare şi în depistarea unor modificări de stare a activităţii cerebrale nelegate de patologie. Schimbările de stare acute produc anomalii EEG mult mai dramatice decât modificările intervenite lent. Există, de asemenea, o tendinţă a EEG de a reveni la normal o dată cu recuperarea insultului cerebral acut, deşi continuă să persiste o substanţială simptomatologie clinică.

Aplicaţii specifice

În pediatrie

Creierul sugarului este foarte reactiv din punct de vedere EEG, deşi în mod diferit faţă de adult. Principiile generale de interpretare menţionate la adult rămân, dar este adeseori imposibil de a spune mai mult decât că ceva nu este în regulă. Observaţiile repetate sunt adeseori necesare. Hypsaritmia este o importantă entitate diagnostică. EEG este utilă în toate formele de epilepsie, în tulburări paroxistice ale sistemului nervos, în encefalite şi encefalopatii, în dezechilibre metabolice şi boli degenerative.

În tumori

EEG are valoare limitată, fiind prea imprecisă pentru localizare. Investigaţiile de elecţie sunt cele de imagistică. EEG are valoare atunci când acestea sunt negative sau echivoce. Apar deseori anomalii care antedatează dezvoltarea unor imagini radiologice clare, îndeosebi în glioamele infiltrative cu dezvoltare lentă. Este uneori de folos a identifica efectele asupra EEG înainte de apariţia imagisticii clare.

În leziuni vasculare

EEG poate fi utilă în diagnosticul diferenţial al acestora faţă de tumori. Ea este foarte valoroasă atunci când avem de a face cu simple modificări ischemice (înainte de infarct) şi poate fi folositoare în depistarea atacurilor ischemice tranzitorii, adesea indicând o suferinţă cerebrală minimă (fig. 2.30,*b*). Infarctele complete şi vechi, ca şi infarctele în ganglionii bazali şi unele părţi din talamus pot fi

silenţioase. În hemiplegia acută clasică survenită după ictus, EEG de aspect normal este virtual semnul unui infarct capsular. Hemoragia intracerebrală produce de obicei anomalii marcate. EEG este adesea folositoare în determinarea lateralităţii şi sediului unei hemoragii subarahnoidiene. Hematoamele subdurale sunt adeseori descoperite întâmplător dar pot fi tăcute dacă sunt relativ mici sau bilaterale şi cronice. Malformaţiile cerebrovasculare pot fi silenţioase dacă nu produc un infarct, o hemoragie sau epilepsie. EEG este adesea folositoare în definirea demenţei vasculare. Migrena poate produce anomalii EEG marcate chiar şi între atacuri, uneori de aspect epileptiform.

În traumatismele craniocerebrale

Foarte folositoare în stadiile primare ale traumatismului cranian închis, EEG poate oferi informaţii despre gradul comoţiei cerebrale. Ea este, de asemenea, folositoare în evoluţia cazurilor, putând arăta o vindecare sau o potenţială epilepsie.

În tulburări metabolice şi toxice şi în encefalopatii

EEG are deseori importanţă diagnostică în aceste condiţii şi este o metodă de monitorizare utilă în encefalopatiile hepatice şi la bolnavii cărora li se efectuează o dializă. Hipocalcemia are efecte marcate. Un EEG normal exclude practic o dezordine severă toxică sau encefalopatică.

În encefalite şi meningite

EEG are de obicei valoare diagnostică în encefalite (fig. 2.30,*c*) şi este folositoare în identificarea unei encefalite herpetice. Ea poate confirma un diagnostic de panencefalită sclerozantă subacută sau de boală Creutzfeldt-Jakob, când apar complexe de undă caracteristice. În meningite, modificările EEG sunt mici, în afară de cazurile asociate cu o suferinţă cerebrală. Ele sunt mai evidente în cazul abcesului cerebral.

În epilepsii

Epilepsia este un fenomen clinic şi un diagnostic clinic. Prezenţa unei activităţi epileptice EEG, caracteristic paroxistică şi conţinând vârfuri foarte ascuţite de durată scurtă (fig.2.30,*d*), este hotărâtoare pentru determinarea tipului de epilepsie localizată sau generalizată, a unor forme particulare (absenţele însoţite de vârf-undă), a gradului de stabilitate neuronală. EEG trebuie să fie o investigaţie de rutină în pierderile de conştienţă episodice nediagnosticate. Monitorizarea de durată prin videotelemetrie EEG şi comportamentală poate rezolva cazurile incerte, ceea ce pot, de asemenea, realiza unele tehnici de înregistrare mai speciale cum ar fi înregistrările după privare de somn sau în timpul somnului indus farmacologic. Aceste tehnici, împreună cu aplicarea unor electrozi speciali (sfenoidali, la foramen ovale sau implantaţi profund) sunt folosite în pregătirea tratamentului neurochirurgical al epilepsiilor. Aproximativ 15–20 % din epilepticii cunoscuţi pot avea ocazional o EEG normală.

În tulburări psiho-comportamentale

Sindroamele psihiatrice clasice, tulburările personalităţii şi nevrozele prezintă puţine modificări ale EEG, care este adesea normală. Valoarea ei principală constă în a avertiza asupra unei boli organice sau a unei epilepsii ca factor etiologic. EEG poate fi folosită pentru un screening, dar rezultatele negative nu sunt suficiente pentru a ne oferi siguranţă. Anomalii apar destul de frecvent în tulburările comportamentale şi ele au o semnificaţie necunoscută. Drogurile psihotrope pot agrava anomalile EEG sau le pot produce.

În come

EEG poate ajuta la diagnosticul şi la monitorizarea comelor. Activitatea EEG absentă nu este suficientă pentru demonstrarea morţii cerebrale în Marea Britanie dar este deseori luată în considerare în alte ţări (vezi subcapitolul 4.5). Există cerinţe speciale de înregistrare. În unele condiţii, de exemplu în infarctarea trunchiului cerebral sau în anoxia globală, EEG este un indicator sigur al deznodământului fatal (fig. 2.30,*e*). Totuşi, în fazele iniţiale ea poate greşi prognosticul, semnele clinice fiind un indicator mai sigur. EEG poate servi la monitorizarea anesteziei, în chirurgia de by-pass vascular, de exemplu.

Concluzii

Folosirea tehnicilor de calcul, cuantificarea EEG, cartografia EEG (*mapping*) şi magnetoencefalografia (MEEG) evoluează rapid dar, până acum, nu au un impact sigur asupra practicii clinice. Ele nu implică principii substanţiale noi. În acest capitol s-au evidenţiat principiile generale ale EEG în speranţa de a oferi o înţelegere asupra naturii EEG ca metodă de diagnostic. Folosită cu discernământ, pe baza unui instructaj clar, ea poate fi de nepreţuit. Ea permite o privire unică asupra activităţii cerebrale pentru care nu există nici un alt substitut.

Bibliografie

Daly, D.D and Pedley, T.A. (ed.)(1990). *Current practice of clinical electroencephalography*, (2nd edn.). Raven Press, New York. (A comprehensive, well illustrated, and excellent standard reference text).

Fisch, B.J. (1991). *Spehlmann's EEG primer*, (2nd edn). Elsevier, Amsterdam. (A practical reference).

2.3. Potenţiale evocate

A.M. HALLIDAY
(*Traducerea: D.M.Psatta*)

Investigaţia electrofiziologică a potenţialului de acţiune din nervul periferic poate fi extinsă, datorită tehnicii de mediere automată (*averaging*) introdusă de către Dawson în 1951, la studiul potenţialelor generate de voleele de impulsuri aferente în sistemul nervos central. Din cauză că aceste potenţiale sunt înregistrate de la nivelul scalpului sau al cefei, la o distanţă considerabilă de generatorii reali din măduva spinării, trunchiul cerebral sau hemisferele cerebrale, tensiunile generate sunt extrem de mici, în general de ordinul 0,25–25μV. Răspunsuri atât de mici sunt uşor mascate de potenţialele mult mai ample produse de activitatea musculară sau de undele EEG concomitente şi pot fi clar evidenţiate numai prin însumarea lor la un mare număr de stimuli repetitivi. Acest rezultat se poate obţine în mod convenabil

interferentă de fond, zgomotul, nu are o relaţie sistematică în timp cu stimulul şi tinde să se anuleze pe măsură ce numărul de răspunsuri incluse în calcul creşte, în timp ce suma răspunsurilor propriu-zise evocate de către fiecare stimul (semnal) creşte constant în memoria calculatorului, proporţional cu numărul de repetiţii adăugate. Această tehnică de mediere automată permite înregistrarea unor potenţiale evocate clar exprimate la aplicarea de stimuli vizuali, auditivi sau somato-senzoriali, cu condiţia ca frontul de aplicare a stimulului să fie abrupt, strict determinat în timp şi sincronizat cu declanşarea digitizării.

Înregistrate astfel, potenţialele evocate s-au dovedit utile în investigarea suferinţelor care afectează căile senzoriale centrale. Potenţialul evocat somestezic (PES), de exemplu, poate suplimenta cu succes investigaţia potenţialului de acţiune al nervului periferic în neuropatiile severe deoarece răspunsul cortical la stimularea electrică a unui nerv periferic persistă deseori mult după dispariţia potenţialului de acţiune al acestuia. Mai mult, înregistrarea combinată a răspunsurilor centrale şi periferice permite adesea determinarea mai exactă a sediului leziunii în acele cazuri de suferinţă centrală în care aceasta este incertă. Astfel, metoda are un loc bine determinat în investigarea cazurilor dificile de scădere a vederii, auzului sau altor funcţii senzoriale.

Întrucât aceste înregistrări oferă o metodă obiectivă de testare a funcţiilor senzoriale, ele pot fi folosite în diagnosticarea pacienţilor incapabili sau nedoritori să coopereze. De aceea, răspunsurile evocate auditive (PEA) şi-au găsit o aplicare importantă în testarea tulburărilor de auz la copiii mici la care audiometria subiectivă este imposibilă şi la care diferenţierea unei surdităţi organice de o debilitate mintală, de autism sau de sechele ale unei suferinţe cerebrale minime (*minimal brain damage*) pune probleme majore. Din aceleaşi motive, ea poate fi folositoare în diferenţierea unei deficienţe senzoriale funcţionale sau organice la subiecţii maturi suspectaţi de simulare sau isterie. Poate că cea mai valoroasă calitate a metodei pentru investigaţia clinică este totuşi marea ei sensibilitate la leziunile demielinizante sau compresive, ceea ce îi permite să pună în evidenţă anomalii atunci când leziunea nu se manifestă clinic sau determină semne clinice minime.

Potenţialul evocat vizual

Potenţialul evocat vizual (PEV), cel mai folosit în testarea clinică, este răspunsul la o alternare bruscă a pătratelor albe şi negre de pe un *display* în tablă de şah (*pattern reversal*) (fig. 2.31). PEV poate fi, de asemenea, obţinut prin stimuli repetitivi de tip blitz (*flash*) declanşaţi fie de un tub cu descărcare în gaz, fie de un şir de diode emiţătoare de lumină (*light emitting diodes, LEDS*). În general, răspunsurile la un stimul nestructurat variind iluminarea, de tip *flash*, sunt mult mai puţin sensibile la leziunile mici ale căilor vizuale decât răspunsurile la *pattern reversal*, deşi, fiind mai robuste, ele persistă atunci când răspunsul la *pattern* a dispărut (de exemplu în cazurile de tulburări severe ale acuităţii vizuale). *Flashul* este, de asemenea, mai eficient pentru studiul electroretinogramei, deşi electroretinograma la *pattern* este şi ea folositoare în tulburările vederii centrale de la nivel retinian (din maculopatii). Răspunsul cortical la stimularea de tip *pattern reversal* este foarte sensibil în prezenţa unor leziuni timpurii, clinic nemanifestate, ale căilor retinocorticale, fie demielinizante fie compresive, iar amplitudinea lui prezintă o corelaţie mult mai strânsă cu modificările nivelului de acuitate vizuală decât cea a potenţialului occipital evocat de *flash*.

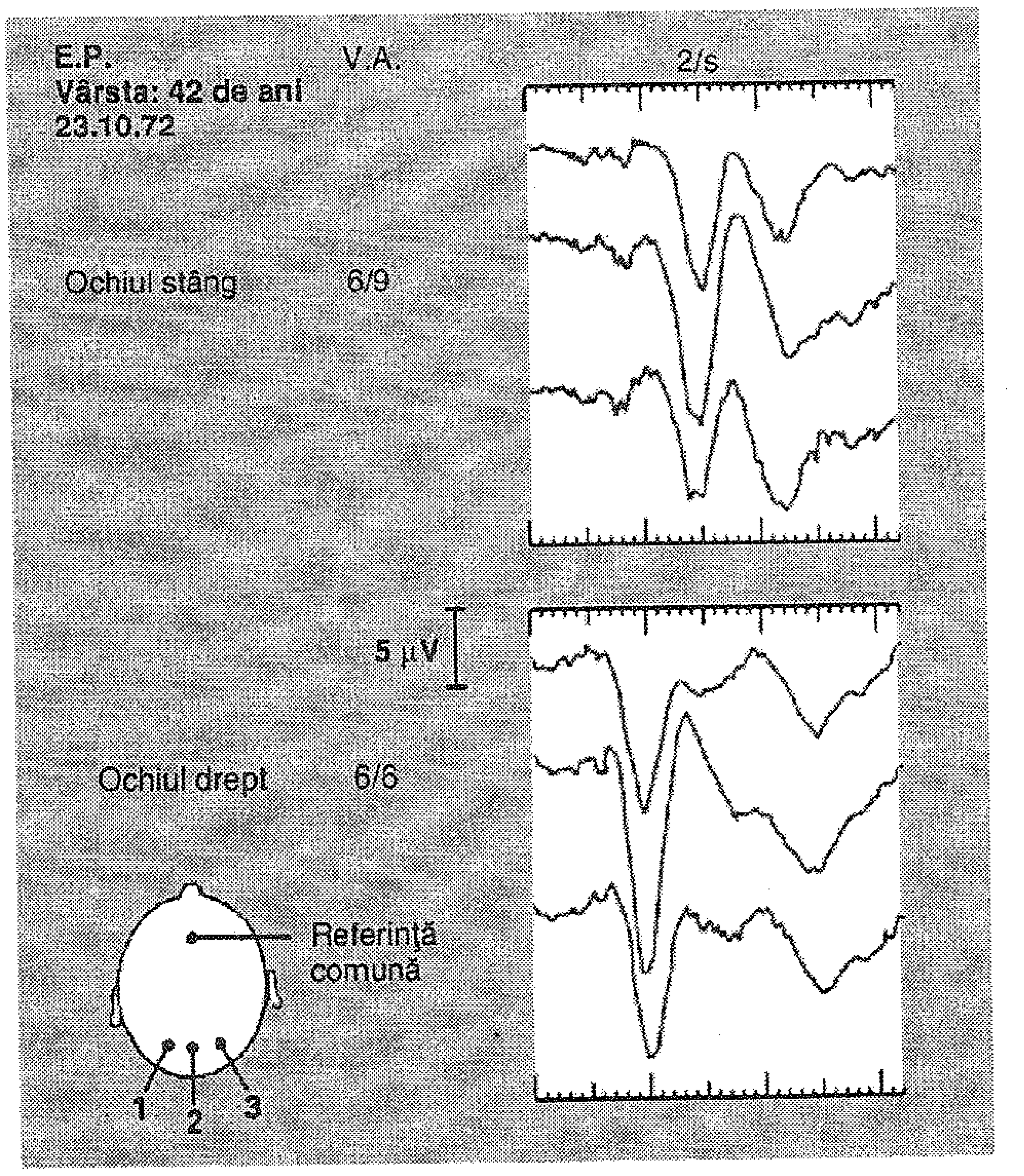


Fig. 2.31. Răspuns de tip *pattern reversal* la o lună după un atac de nevrită optică. Răspunsul de la ochiul drept are morfologie şi latenţă normală, componenta pozitivă majoră (P100) fiind evidentă, precedată şi urmată de componente negative mai mici (N75, N145). Răspunsul de la ochiul stâng este întârziat cu 45 ms. Scara de timp 10, 50 şi 100 ms.

Anomaliile PEV în bolile demielinizante

Nevrita optică

După un atac de nevrită optică, 95% dintre pacienţi prezintă un răspuns a cărui latenţă este crescută peste limita superioară a normalului, la ochiul afectat (fig.2.31). Chiar şi la cei 5% dintre pacienţii la care latenţele se încadrează în limitele normale, putem găsi o diferenţă de latenţă între răspunsul ochiului afectat şi al celui normal care depăşeşte diferenţa de latenţă normală interoculară. O dată apărute, aceste creşteri ale latenţei sunt de obicei persistente, deşi în 10% din cazuri, la pacienţii adulţi, răspunsurile pot recăpăta latenţa normală sau aproape normală, după câţiva ani. Procentul de răspunsuri întârziate care revin la normal este mult mai mare la copii faţă de adulţi.

Modificările de amplitudine sunt comparativ mult mai labile, tinzând să însoţească modificările de acuitate vizuală asociate cu atacul acut sau recuperarea vederii. Întârzierea medie a latenţei componentei pozitive majore după o nevrită optică acută este de ordinul 35-45 ms, dar se pot întâlni şi întârzieri de până la 100 ms. Aceste valori sunt pentru răspunsul la *pattern reversal*. Răspunsul la *flash* este invariabil mai puţin întârziat şi prezintă de asemenea modificări de amplitudine mai mici decât cel la *pattern reversal*, corespunzător cu sensibilitatea mai mică la efectul leziunilor.

Scleroza multiplă

PEV similar întârziate la stimularea de tip *pattern reversal* se întâlnesc la pacienții cu scleroză multiplă care nu au antecedente de nevrită optică și chiar la unii pacienți cu fund de ochi, vedere colorată și perimetrie normală. Asemenea anomalii PEV clinic silențioase se întâlnesc la mai mult de jumătate din pacienții cu scleroză multiplă sigură și la peste o treime din cei cu scleroză multiplă probabilă sau posibilă. Procentajul exact a variat de la un studiu la altul și depinde, în general, de selecția bolnavilor și de tehnica de testare folosită.

Anomaliile PEV în paraparezele spastice nediagnosticate

Aproximativ o treime din pacienții care se prezintă cu parapareză spastică de etiologie necunoscută prezintă un PEV anormal întârziat la stimularea *pattern reversal.*

Leziunile compresive

PEV întârziate nu sunt specifice bolii demielinizante deoarece pot fi, de asemenea, întâlnite în leziunile compresive afectând căile vizuale, deși morfologia răspunsurilor tinde a fi mult mai marcat alterată de compresiune decât de boala demielinizantă primară iar mărimea întârzierii este mai mică. PEV la stimularea *pattern reversal* este foarte sensibil de timpuriu la compresia căilor și poate prezenta modificări importante atunci când semnele clinice sunt minime. Ca și în nevrita retrobulbară, compresia nervului optic se asociază cu anomalii ale răspunsului la stimularea ochiului afectat iar acestea sunt foarte ușor de detectat prin comparația răspunsului patologic cu cel obținut de la ochiul neafectat. Compresia chiasmei optice, frecvent întâlnită la pacienți cu adenom hipofizar sau craniofaringiom, se însoțește de anomalii ale răspunsului evocat de la ambii ochi, producând așa-numita asimetrie încrucișată, ce constă în deprimarea răspunsului evocat din hemicâmpul temporal al fiecărui ochi (fig.2.32). Leziunile plasate mai posterior, interesând tractul optic sau căile vizuale intraemisferice, afectează răspunsurile din hemicâmpurile omonime contralaterale, producând asimetrii directe ale PEV, adică o anomalie similară a răspunsului indus de stimularea ochiului drept și stâng (fig.2.33). Limitele asimetriei normale pot fi deduse din observațiile clinice de control la populația sănătoasă, care permit fiecărui laborator să-și elaboreze criterii de recunoaștere a unui răspuns sigur anormal.

Detecția precoce a leziunilor chiasmatice și retrochiasmatice poate fi mult îmbunătățită prin folosirea stimulării de tip *pattern reversal* aplicată separat pe cele două hemicâmpuri vizuale.

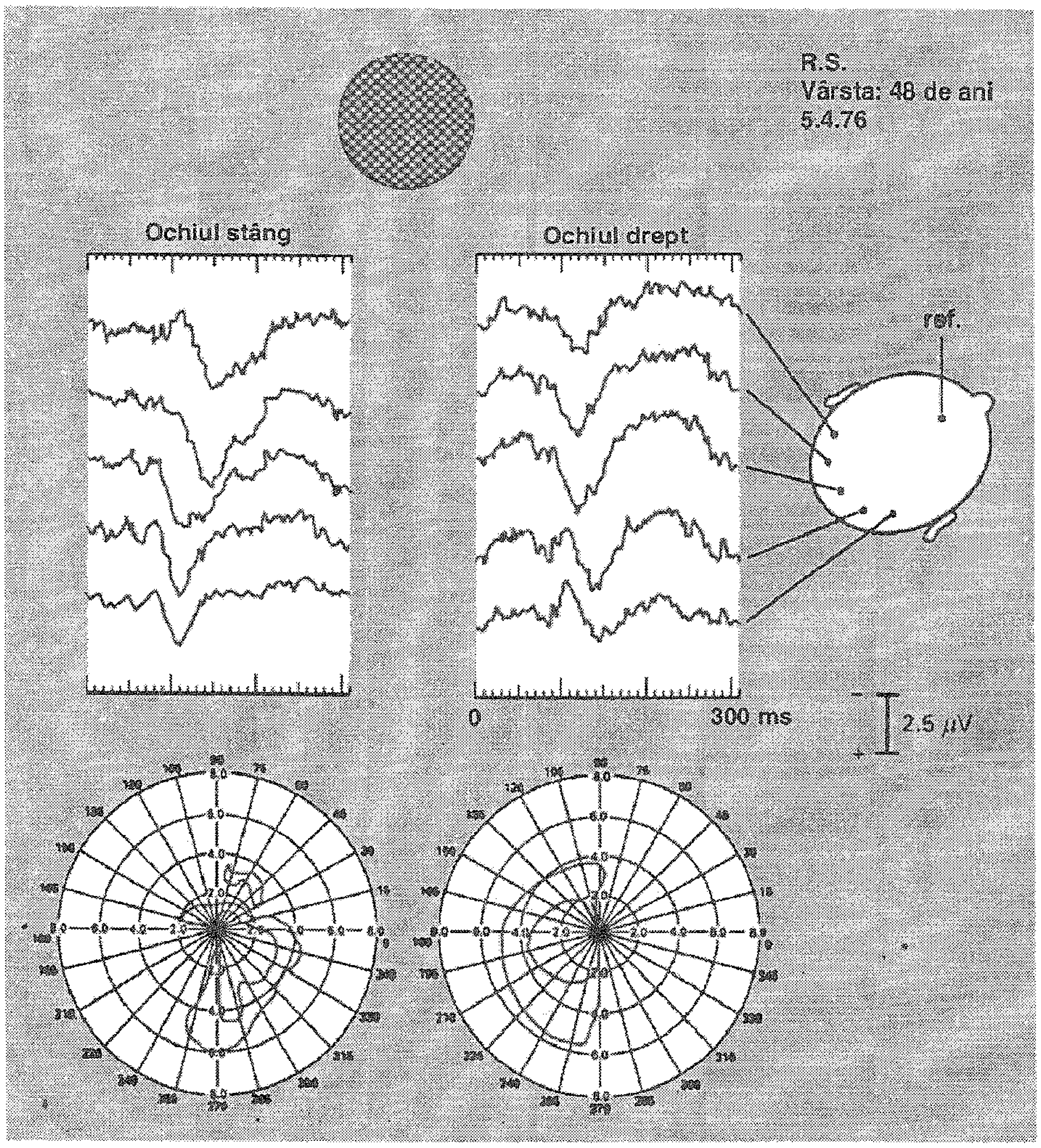


Fig. 2.32. Răspunsuri de tip *pattern reversal* la stimularea completă a câmpului vizual pentru fiecare ochi, la un bărbat de 48 de ani suferind de un craniofaringiom și hemianopsie bitemporală. Răspunsurile prezintă o asimetrie încrucișată, P100 apărând prin înregistrare cu electrodul de linie mediană și ipsilateral cu câmpul vizual păstrat, de partea dreaptă la stimularea ochiului stâng și de partea stângă pentru stimularea ochiului drept. (Reproducere după Halliday, 1993, cu permisiunea autorului).

Boli degenerative ereditare

PEV poate prezenta, de asemenea, anomalii minore în multe alte condiții, în special în cele asociate cu atrofie optică, precum ataxia Friedreich, atrofia optică Leber, degenerarea cerebro-maculară precum și în parkinsonism, paraplegia spastică ereditară sau coreea Huntington.

Demența

O incidență mare a anomaliilor răspunsului la *flash* a fost raportată în boala Alzheimer, dar numai într-un stadiu în care demența este evidentă clinic, astfel încât utilitatea lor în diagnosticul precoce este îndoielnică.

Tulburări carențiale

Anomalii ale PEV pot fi, de asemenea, întâlnite în carențele de vitamina B_{12}, asociate sau nu cu anemia pernicioasă și degenerarea combinată subacută. O modificare foarte caracteristică a morfologiei răspunsului la *pattern* apare în asociere cu scotoamele centrale dense, când componenta pozitivă majoră (P100) este înlocuită de un vârf negativ (N105), cum ar fi în cazurile netratate de ambliopie prin intoxicație cu alcool – tutun sau în ambliopia Indiilor de Vest.

Potențialul evocat somatosenzorial

Tehnica

Potențialul evocat somatosenzorial (PES) este indus de un stimul electric aplicat transcutanat pe un nerv periferic, fie la membrul superior (se stimulează de obicei nervul median sau cubital la nivelul încheieturii mîinii), fie la membrul inferior (se stimulează nervul tibial posterior la nivelul gleznei sau nervul popliteu lateral la nivelul genunchiului) fie, mai rar, la nivelul feței (nervul trigeminal). Pe răspunsul normal la stimularea nervului median (fig.2.34) se pot identifica o serie de componente subcorticale și corticale, provenind din regiunea plexului brahial (N_9), rădăcinilor spinale sau coloanelor dorsale (N_{11}), coarnelor posterioare în vecinătatea intrării în măduvă a rădăcinilor (N_{13}), lemniscului medial (N_{14}), și cortexului somatosenzorial (N_{20}). Alterarea uneia sau alteia dintre aceste componente oferă informații cu valoare localizatorie în cazul leziunilor focale, în special dacă ele sunt unilaterale și dacă se pot compara răspunsurile de cele două părți ale corpului.

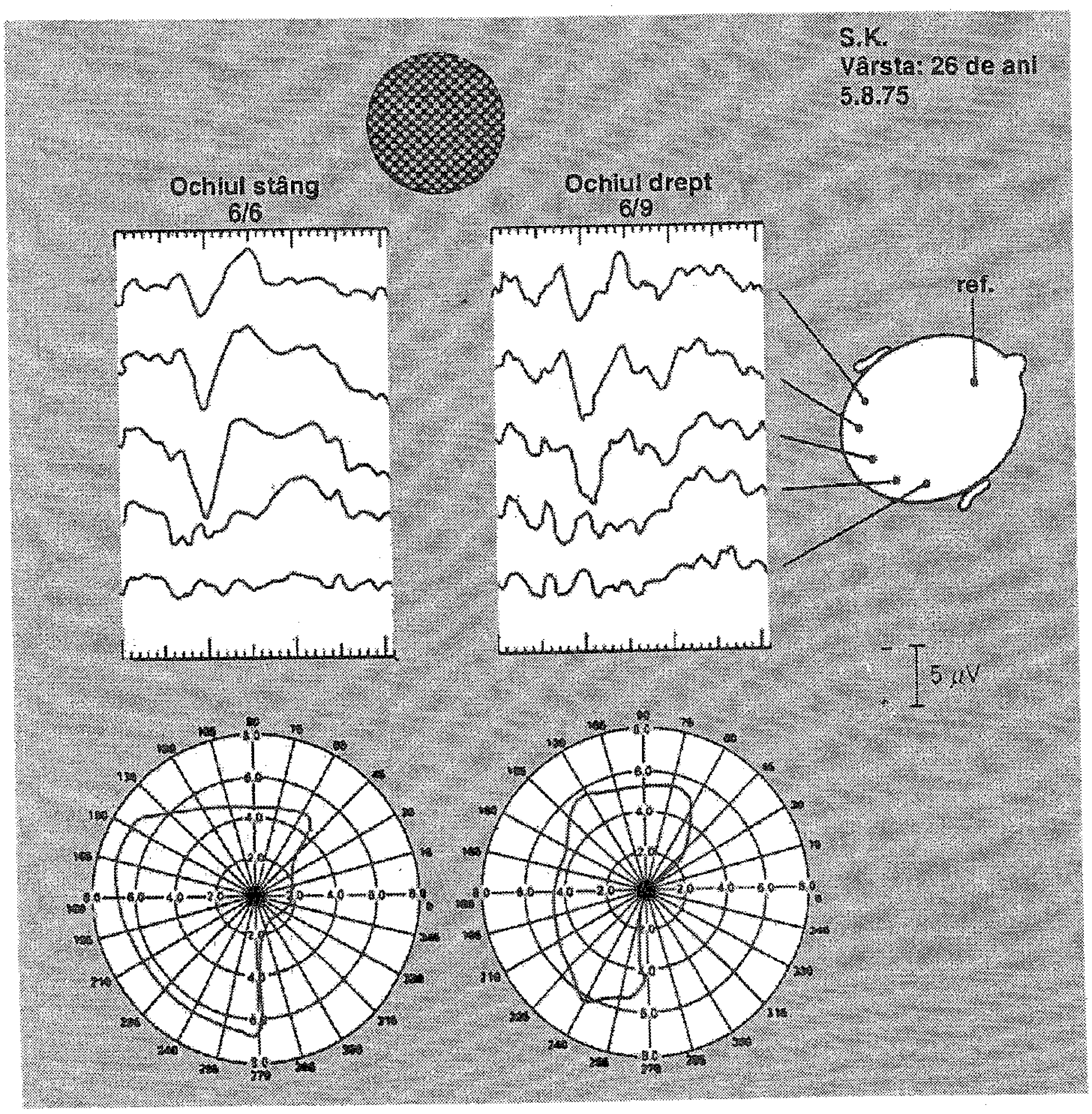


Fig. 2.33. Răspunsuri de tip *pattern reversal* la o stimulare globală în tablă de șah la un bărbat de 26 de ani cu hemianopsie omonimă incompletă, datorată unei leziuni vasculare în circulația cerebrală posterioară din hemisfera stângă. Răspunsurile demonstrează o asimetrie directă, componenta P100 fiind vizibilă la nivelul electrozilor de linie mediană și ipsilateral cu hemicâmpul stâng păstrat.

Boli demielinizante

PES de la membrul superior sunt anormale la aproximativ 75–80% dintre pacienţii suferind de scleroză multiplă sigură (fig.2.34) şi în 40–50% din cazuri la pacienţii care nu au prezentat nici un fel de simptome sau semne. Procentajul de răspunsuri anormale este ceva mai mare pentru stimularea membrului inferior decât a membrului superior, probabil din cauza lungimii mai mari a căii interesate. Astfel, metoda este capabilă sa ofere dovezi pentru existenţa unor leziuni diseminate "clinic tăcute" şi poate fi foarte utilă în stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă. Totuşi, cazurile prezentând o nevrită optică retrobulbară izolată prezintă rareori potenţiale somestezice anormale (mai puţin de 10%, după datele noastre) iar incidenţa anomaliilor în cazurile precoce sau îndoielnice nu este la fel de înaltă ca în cazurile sigure. RMN poate revela existenţa unor leziuni periventriculare la peste 60% dintre pacienţii cu nevrită optică clinic izolată. Modificarea cea mai des întâlnită a PES în bolile demielinizante constă în întârzierea negativităţii iniţiale a răspunsului cortical şi a componentei precedente lemniscale, cu păstrarea latenţei normale a componentelor mai timpurii. Anomalii izolate ale acestor componente (N_{13}/P_{13}) se pot, de asemenea, întâlni.

Tumori şi infarcte ale trunchiului cerebral, talamusului şi hemisferelor cerebrale

PES poate oferi informaţii despre localizarea unei leziuni vasculare sau neoplazice afectând căile somatosenzoriale centrale. Păstrarea componentelor iniţiale combinată cu întârzierea, reducerea sau dispariţia componentelor tardive, face deseori posibilă localizarea leziunii la nivelul măduvei, trunchiului, talamusului sau scoarţei cerebrale, în timp ce compararea răspunsurilor de cele două părţi arată dacă leziunea este unilaterală sau bilaterală. Chiar şi compresiunile extrinsece, de tipul meningioamelor sau hemoragiei subarahnoidiene, pot fi asociate cu anomalii ale PES.

Boli degenerative

PES prezintă alterări în multe boli afectând căile somatosenzoriale periferice sau centrale. Deşi anomaliile nu sunt diagnostic specifice, combinarea lor este, în unele cazuri, foarte caracteristică pentru o anumită boală. În general, anomaliile întâlnite în bolile degenerative ereditare sunt bilaterale şi simetrice în opoziţie cu cele întâlnite în scleroza multiplă care sunt unilaterale sau marcat diferite de cele două părţi. În ataxia Friedreich, componenta periferică (N_9) este absentă sau mult redusă în amplitudine, în relaţie cu tipul axonal de degenerare a nervilor periferici, iar negativitatea iniţială corticală (N_{20}) prezintă o neobişnuită lărgire, astfel încât durata proprie de la debutul la vârful undei poate creşte de 4 ori. În tipul I de neuropatie senzorimotorie ereditară (boala Charcot-Marie-Tooth), potenţialul de acţiune periferic este din nou neidentificabil (foarte scăzut), dar negativitatea corticală iniţială nu prezintă o lărgire marcată, deşi latenţa la vârf a componentelor atât subcorticale cât şi corticale este crescută.

Anomalii au fost menţionate, de asemenea, la unii bolnavi cu ataxie cerebeloasă ereditară şi paraplegie spastică ereditară. În coreea Huntington, componenta centrală iniţială este numai uşor întârziată, dar de amplitudine mult redusă. În boala Parkinson, pe de altă parte, PES a fost găsit esenţialmente normal. Răspunsuri corticale mult crescute au fost întâlnite în epilepsia mioclonică progresivă asociată anatomopatologic cu corpi Lafora, incluziuni lipidice sau degenerare sistemică a substanţei cenuşii (boala Unverricht-Lundborg). În această condiţie, componentele corticale timpurii pot creşte de 5–10 ori în amplitudine, îndeosebi atunci când pacienţii prezintă spasme mioclonice accentuate. Controlul miocloniilor prin medicaţie (de tipul clonazepam) se asociază cu diminuarea amplitudinii componentelor PES corticale, adesea până la limita normalului.

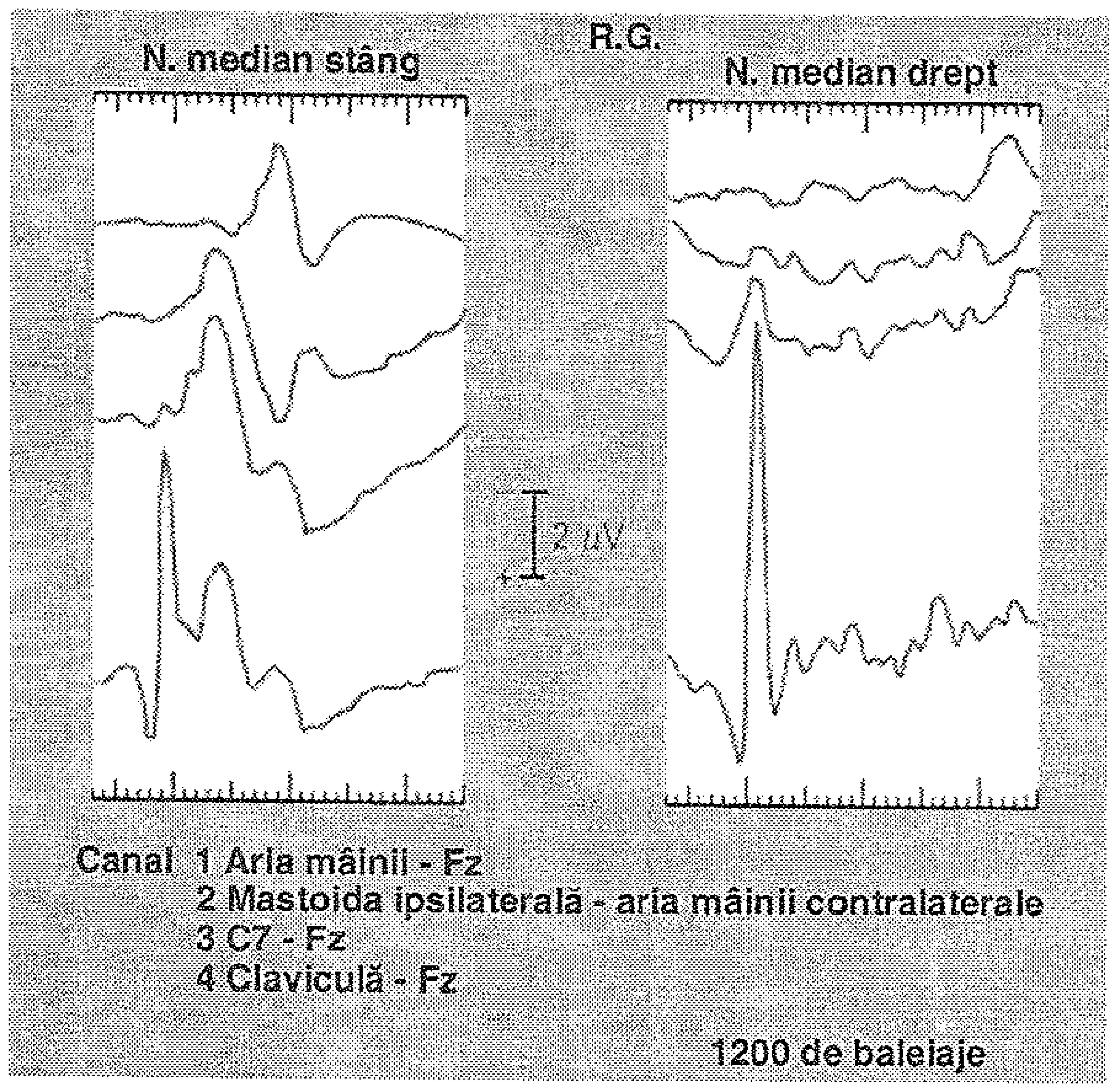


Fig. 2.34. Răspunsuri somatosenzoriale la stimularea electrică a nervului median la încheietura mâinii, la un subiect normal (înregistrare la mâna stângă) şi la un pacient suferind de scleroză multiplă (înregistrare la mâna dreaptă). Răspunsul rolandic contralateral (canal I) prezintă o componentă iniţială corticală (N_{20}) bine definită la subiectul normal. Componenta este mult întârziată la pacientul cu scleroză multiplă, apărând la aproximativ 32 ms. Componenta periferică N_9 din plexul brahial, înregistrată deasupra claviculei (canalul 4), este în limite normale în ambele înregistrări. Răspunsul cervical (canal 3, stânga) prezintă o componentă N_{13} proeminentă precedată de un N_{11} mai puţin amplu şi de un N_9 şi mai puţin amplu. Componenta N_{14} se vede cel mai bine pe înregistrarea mastoidiană (canal 2), unde apare ca o prelungire a lui N_{13}. În afară de N_9, nici una dintre componentele înregistrării spinale nu mai apare la pacientul cu scleroză multiplă. Scara de timp 1,5 şi 10 msec. (Reproducere după Halliday, 1978, cu permisiune).

Traumatisme

PES s-a dovedit folositor în decelarea şi monitorizarea leziunilor traumatice ale nervilor periferici, rădăcinilor spinale, măduvei spinării ca şi în detectarea leziunilor secundare strivirii nervului. Înregistrarea PES este valoroasă mai ales în leziunile proximale în care studiul vitezei de conducere este dificil. În tracţiunile plexului brahial, de exemplu, se poate dovedi: *1)* persistenţa răspunsului central la stimularea periferică, atunci când continuitatea rădăcinilor spinale smulse este îndoielnică; sau *2)* persistenţa lui N_9 arătând că fibrele periferice sunt încă intacte, cel puţin până la nivelul ganglionului de pe rădăcina posterioară.

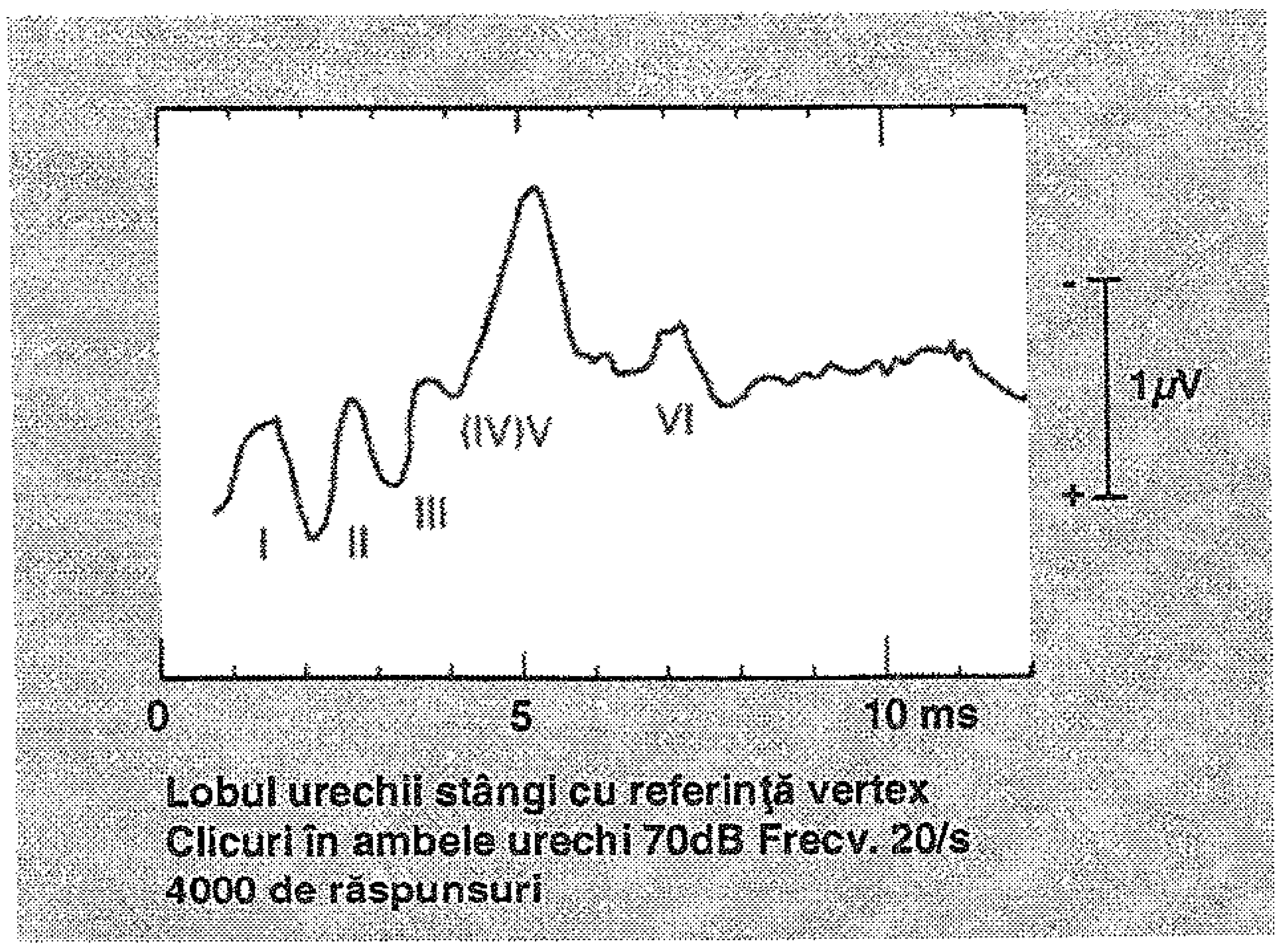


Fig. 2.35. Răspuns mediu la 4000 de stimuli clic, 70 dB HL, 20/s, înregistrat între lobul urechii stângi şi vertex la un individ sănătos, evidenţiind cinci din cele şapte componente ale potenţialului evocat precoce de trunchi cerebral. Ca în multe cazuri normale, componenta IV nu se distinge net de componenta V, iar componenta VII este absentă. Studiul efectului leziunilor localizate au sugerat, atât la om cât şi la animal, că generatorii componentelor individuale sunt situaţii în interiorul sau în apropierea următoarelor structuri: I (N 1,5), nerv auditiv; II (N3,0), nucleu cochlear; III (N4,0), olive superioare; IV (N5,0), nucleul lemniscului lateral; V (N5,8), coliculul inferior; VI (N7,4), ? nucleul geniculat medial; VII (N9,5) ? radiaţia geniculocorticală. (Reproducere după Halliday, 1978 b, cu permisiune).

Monitorizarea intraoperatorie

Înregistrarea PES la stimularea membrului inferior poate fi monitorizată continuu în cursul intervenţiilor chirurgicale (pentru scolioză sau anevrisme, de exemplu), pentru a avertiza chirurgul asupra efectelor adverse ale tracţiunilor sau ischemiei măduvei ori trunchiului cerebral.

Coma şi moartea creierului

Spre deosebire de potenţialul evocat auditiv de trunchi cerebral precoce (PEA *p*), care dispare la pacienţii cu moarte a creierului, uneori după fracturile bazei craniului dispărând chiar şi unda I originară din nervul acustic, componentele timpurii somatosenzoriale P_{13} /N_{13} persistă în asemenea situaţii. Întrucât aceste componente arată că voleul de impulsuri ajunge în sistemul nervos central, dispariţia componentelor ulterioare capătă o deosebită importanţă. În aceste condiţii, păstrarea componentelor corticale ale PES comportă un prognostic relativ bun. La pacienţii în comă, prelungirea timpului de conducere centrală poate constitui un semnal pentru suferinţa ischemică incipientă.

Potenţialul evocat auditiv (PEA)

Potenţialul evocat auditiv precoce (PEA *p*) constă din şapte componente subcorticale, apărând într-un interval de 10 ms după aplicarea unui clic sau a unui ton scurt; el este urmat de un număr de componente tardive, generate în cortexul cerebral. Componentele cu latenţă scurtă ale PEA *p* (fig.2.35) sunt generate de ajungerea voleului senzorial aferent în preajma următoarelor puncte de pe calea auditivă : nervul acustic (unda I), nucleul cochlear (unda II), complexul olivar superior (unda III), lemniscul lateral (unda IV), coliculul inferior (unda V), nucleul geniculat medial (unda VI) şi fibrele geniculocorticale (unda VII). Originea ultimelor două componente este mai puţin sigură şi lor nu li se acordă mare importanţă clinică, cele mai importante componente fiind undele I şi V. PEA *p* are aplicaţii clinice în două domenii majore :

– testarea auzului la sugari, copii şi adulţi care sunt incapabili sau nedoritori să coopereze la audiometria convenţională (audiometria prin PEA);

– investigarea pacienţilor cu presupusă demielinizare sau cu alte leziuni ale căilor auditive centrale.

PEA *p* s-au dovedit foarte valoroase în detecţia unor plăci "clinic silenţioase" din trunchiul cerebral şi în detectarea tumorilor unghiului ponto-cerebelos. La interpretarea rezultatelor, caracterul anomaliilor este util pentru a indica sediul leziunii (fig.2.36).

Boli demielinizante

Aproximativ 2/3 dintre pacienţii cu scleroză multiplă clinic sigură prezintă anomalii ale PEA *p*, dar rata anomaliilor este considerabil mai mică în scleroza multiplă "probabilă" sau "posibilă" (aproximativ 1/3 din cazuri). În cazurile denumite "silenţioase", fără semne sau simptome care să sugereze o leziune de trunchi cerebral, rata anomaliilor scade la 1/5 sau chiar mai jos. Aceste valori sunt sigur mai mici decât valorile corespunzătoare ale incidenţei alterărilor PES. Împreună, însă, aceste teste sunt capabile să deceleze leziuni care nu sunt evidenţiate în mod separat. De aceea este util , din punct de vedere diagnostic, de a practica mai mult decât o singură testare dacă vrem să exploatăm la maximum informaţia ce poate fi oferită de studiul potenţialelor evocate.

Tumori de fosă posterioară

Răspunsul auditiv de trunchi cerebral s-a dovedit util şi în detectarea precoce a neurinomelor de acustic, deşi trebuie avută multă grijă la interpretarea înregistrărilor, imagini fals pozitive şi fals negative fiind posibile. Răspunsul este invariabil alterat în glioamele de trunchi cerebral şi dă adeseori indicaţii asupra nivelului leziunii. Leziunile vasculare ale circulaţiei vertebro-bazilare se asociază cu anomalii ale răspunsului numai dacă leziunea interesează căile auditive, PEA *p* putând rămâne normal la unii bolnavi cu atacuri ischemice tranzitorii.

Coma şi moartea creierului

PEA *p* pot persista nealterate în necroza corticală şi sindromul apalic, astfel încât răspunsul prezent, deşi indică păstrarea funcţiilor trunchiului cerebral, nu este întotdeauna de bun prognostic. Invers, completa absenţă a tuturor componentelor PEA *p* poate apărea secundar unei leziuni periferice a sistemului auditiv, mai ales în cazurile de traumatism cranian asociate cu fractura bazei. O asemenea situaţie nu este deci incompatibilă cu o funcţie normală a căilor auditive centrale. Din aceste cauze, PEA *p* are o relevanţă mai mică în stabilirea morţii creierului. Păstrarea unor PEA *p* normale poate fi, totuşi, un semn favorabil la pacienţii care au ingerat o supradoză de barbiturice sau de alte droguri, căci răspunsul poate rămâne normal în absenţa tuturor reflexelor convenţionale de trunchi cerebral.

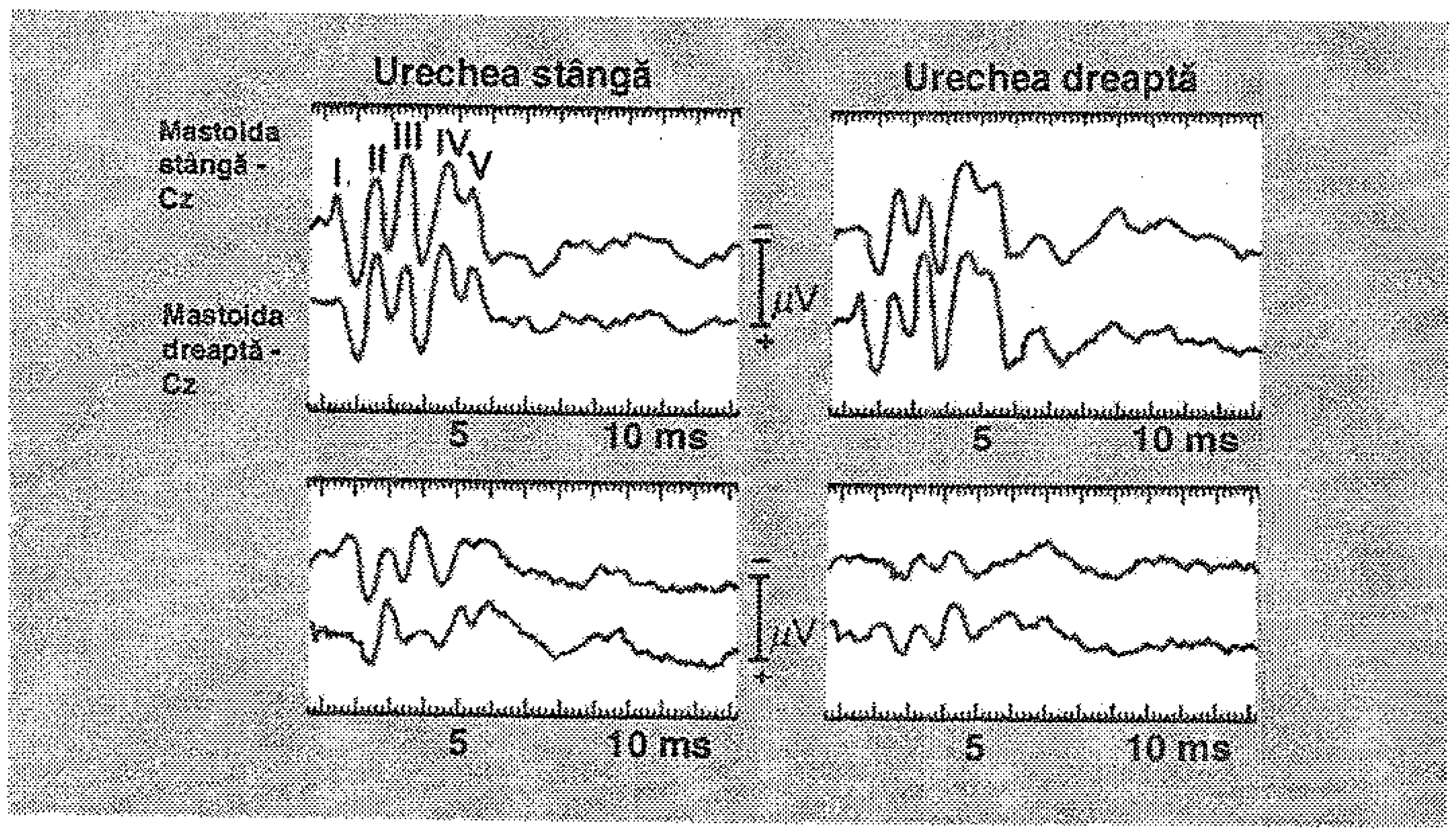


Fig. 2.36. PEA *p* la un subiect normal (traseele superioare) şi la un pacient cu scleroză multiplă (traseele inferioare). Medii a 2000 răspunsuri înregistrate între mastoida stângă sau dreaptă şi punctul de vertex (Cz). Componenta I, generată de nervul acustic, se înregistrează numai ipsilateral. La pacient apare o marcată degradare a componentelor care succed unda III şi o întârziere a componentelor IV-V la stimularea urechii drepte.

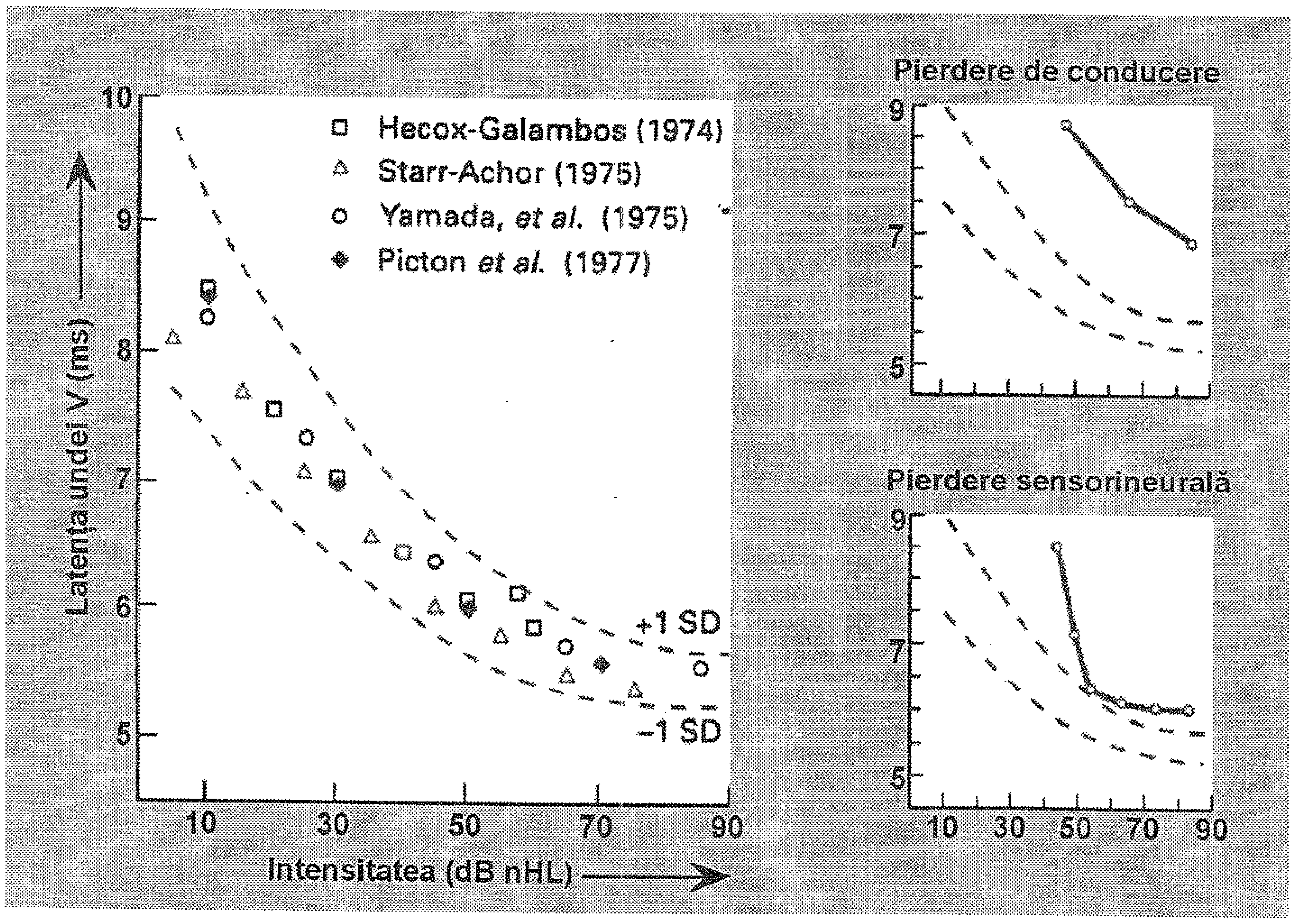


Fig. 2.37. Curbe latenţă/intensitate pentru unda V a PEA *p* la populaţia normală (stânga) şi în hipoacuziile de conducere şi de recrutare senzori-neuronală (dreapta). De notat devierea caracteristică a curbei către dreapta în hipoacuzia de conducere datorată maladiilor urechii medii şi alterarea formei curbei în hipoacuzia datorată afecţiunilor organului cochlear. (Reprodus din *Picton et al.* 1977).

Alte condiţii

PEA *p* a fost investigat într-o multitudine de alte condiţii şi au fost descoperite anomalii ale lui în unele boli degenerative progresive, ca în leucodistrofii, ataxia spinocerebeloasă, boala Charcot-Marie-Tooth, paraplegia spastică ereditară, alcoolismul cronic, uremia şi retardarea mentală.

Audiometria prin răspunsuri evocate

PEA *p* pot fi produse cu stimuli auditivi situaţi la pragul de audiţie; amplitudinea lor creşte iar latenţa scade pe măsură ce creşte intensitatea stimulului (fig.2.37, dreapta sus). Această curbă de variaţie a latenţelor are un profil alterat în surditatea senzorineurală (de percepţie) datorită afectării celulelor cochleare (de exemplu în boala Menière), mai abrupt la intensităţile de stimul joase (fig. 2.37, dreapta jos). În hipoacuzia de conducţie, latenţa este anormal crescută la toate intensităţile de stimulare (surditate de ureche medie) (fig.2.37, dreapta sus). Folosirea PEA *p* în detectarea surdităţii la copilul mic este de acum bine stabilită, deşi, folosind un clic unic sau o scurtă secvenţă de stimuli, testul nu oferă o informaţie specifică pentru diversele frecvenţe sonore precum audiometria convenţională. S-au făcut unele încercări de a evita acest defect, utilizând un filtru trece-bandă pentru stimul, plasat pe gama îngustă de frecvenţă, combinat cu un zgomot alb în care se practică o fereastră situată în aceeaşi gamă de frecvenţe cu stimulul (aşa-numita tehnică a "zgomotului spart"). Galambos a propus o tehnică alternativă constând din folosirea unui stimul auditiv de 40 Hz care oferă un răspuns cu o sensibilitate adecvată în deficienţele de auz pentru sunetele de frecvenţă joasă.

Componentele cu latenţă mai lungă ale potenţialului evocat auditiv (de exemplu P_{300} şi N_{400}) au fost folosite în teste de recunoaştere a stimulilor diferenţiaţi, în investigarea funcţiilor mentale superioare (în testarea deficitelor cognitive sau în audiometria vorbirii).

Bibliografie

Blumhardt, L.D., Barrett, G. and Halliday, A.M. (1977). *The asymetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half-field and its significance for the analysis of visual defects.* În: *British Journal of Ophthalmology* 61, 456-61.

Bodis Wollner, I. (ed.) (1982). *Evoked potentials.* În: *Annals of the New York Academy of Sciences* 338, 1-738.

Chiappa, K. (1990). *Evoked potentials in clinical medicine,* pp. 340. Raven Press, New York.

Courjon, I., Mauguière, F., and Revol, M. (ed.) (1982). *Clinical applications of evoked potentials in neurology,* pp. 1-577. Raven Press, New York.

Halliday, A.M. (1978a). *Clinical applications of evoked potentials.* În: *Recent advances in clinical neurology,* (ed. W.B. Matthews and G.H. Glaser), pp. 47-73. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Halliday, A.M. (1978b). *New developments in clinical application of evoked potentials.* În: *Contemporary clinical neurophysiology,* (ed. W.A. Cobb and H. van Duijn), pp 105-21. Elsevier, Amsterdam.

Halliday, A.M. (1985a)). *The value of half-field stimulation in clinical evoked potential testing.* În: *Evoked potentials. Neurophysiological and clinical aspects,* (ed. C. Morocutti and P.Rizzo), pp. 293-313. Elsevier, Amsterdam.

Halliday, A.M. (1993). *Evoked potentials in clinical testing,* (2nd edn), pp. 1-750. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Halliday, A.M., Kriss, A., Cuendent,F., Francis, D., McDonald, W.I., and Taylor, D. (1986). *Childhood optic neuritis: a study of pattern and flash evoked potentials.* În: *Maturation of the CNS and evoked potentials* (ed. V. Gallai), pp. 41-50. Elsevier, Amsterdam.

Picton, T.W., Woods, D.L., Baribeau-Braun, J., and Healy, T.M.G. (1977). *Evoked response audiometry.* În: *Journal of Otolaryngology* 6, 90-119.

2.4. Investigarea căilor motorii centrale: stimularea cerebrală magnetică

K. R. Mills

(Traducerea: D.M.Psatta)

Posibilitatea de a stimula percutanat, fără durere, sistemul nervos central la omul treaz, a deschis noi domenii de investigaţie neurofiziologică, atât în vederea diagnosticului precoce al bolilor neurologice cât şi pentru înţelegerea controlului motor normal sau patologic. Stimulatoarele magnetice existente sunt acum capabile să stimuleze individualizat ariile specifice ale cortexului motor pentru membrele superioare sau inferioare, sau nervii cranieni, căile motorii şi nervii periferici profunzi.

Stimulatoarele magnetice

Stimulatorul magnetic este în esenţă un aparat simplu: un puls scurt de curent electric este trecut printr-o bobină care generează un câmp magnetic intens, pătrunzând neatenuat în mediile înconjurătoare. Orice conductor electric, inclusiv creierul, aflat în vecinătatea bobinei, va genera curenţi în interiorul său. Aceşti curenţi induşi sunt capabili să excite neuronii cerebrali. Bobina este aplicată pe scalp şi poate fi plană, circulară, în formă de opt, sau dublu con, ultimul tip fiind îndeosebi eficace în excitarea ariilor corticale motorii ale membrelor inferioare. Unele stimulatoare magnetice produc un puls predominant monofazic, altele produc pulsuri multifazice. Cu primele, partea bobinei mai apropiată de scalp determină hemisfera care va fi predominant excitată, în timp ce cu ultimele, ambele emisfere sunt aproximativ egal excitate.

Fiziologie

Dacă se aplică un singur şoc anodic pe scoarţa cerebrală expusă, la o maimuţă, şi se înregistrează din tractul piramidal, se poate vedea că, la o stimulare de intensitate suficientă, apare o undă iniţială, produsă de activarea neuronilor tractului piramidal (unda D), urmată de un număr variabil de alte unde, produse prin activarea indirectă transsinaptică (undele I) a aceloraşi neuroni ai tractului piramidal; stimulii mai puternici pot excita celulele în mod direct. Efectul stimulului unic este de a produce o salbă de impulsuri de înaltă frecvenţă (500–1000 Hz) care coboară pe fibrele cele mai rapide ale tractului piramidal; motoneuronii spinali sunt antrenaţi în această descărcare şi, dacă excitabilitatea lor este suficient de înaltă şi există o suficientă sumare temporală/spaţială, descărcarea lor produce o contracţie musculară. Există o considerabilă convergenţă şi divergenţă a fibrelor tractului piramidal asupra motoneuronilor spinali: acelaşi motoneuron spinal primeşte multiple aferenţe corticospinale şi, la rândul lor, fibre unice din tractul piramidal se ramifică pentru a activa mai mulţi motoneuroni spinali. Muşchii intrinseci ai mâinii sunt cel mai uşor excitaţi de stimularea cerebrală, dar toţi muşchii voluntari, inclusiv diafragmul, muşchii paravertebrali, muşchii feţei şi sfincterele par accesibili stimulării corticale. Amplitudinea răspunsului unui muşchi depinde de intensitatea stimulului, în mai mică măsură de plasamentul bobinei pe scalp, dar mai ales de gradul de preactivare voluntară a muşchiului. Astfel, amplitudinea răspunsului unui muşchi al mâinii poate fi de 20–30 de ori mai mare, dacă subiectul execută o contracţie voluntară uşoară a muşchiului. Această facilitare este datorată, probabil, unor mecanisme atât corticale cât şi subcorticale (spinale), mişcarea voluntară crescând concomitent eficienţa stimulului la nivel cortical şi spinal. Mulţi factori, inclusiv factori mentali, afectează în mod clar mărimea răspunsului muscular la stimulare, şi trebuie subliniat că această variabilitate a răspunsului contrastează cu egalitatea şi reproductibilitatea răspunsurilor obţinute prin stimularea electrică a nervilor periferici; studiul vitezei de conducere motorie centrală nu trebuie privit drept o simplă extensie a măsurătorilor vitezei de conducere periferice.

Şocurile unice aplicate pe scalp pun în mişcare, probabil, şi mecanisme inhibitorii; dacă un subiect menţine o contracţie voluntară musculară constantă, excitaţia iniţială produsă de stimul este urmată de o perioadă de linişte. Mecanismele care stau la baza acestei linişti bioelectrice sunt încă neclare, dar ele implică probabil inhibiţia, atât la nivel cortical cât şi spinal.

Riscurile stimulării magnetice

O serie de cercetări au studiat efectele stimulilor magnetici la animal. S-a arătat că stimularea magnetică la pisică are puţine efecte detectabile pe frecvenţa cardiacă, presiunea sanguină arterială sau fluxul sanguin cerebral. La om, stimularea magnetică a creierului nu are efecte acute asupra EEG sau execuţiei unor teste cognitive simple. Nu s-au raportat efecte secundare la subiecţii sănătoşi, dar, desigur, trebuie să rămânem vigilenţi asupra posibilităţii unor efecte secundare tardive care sunt mai greu de dovedit.

Calculele au arătat că puterea disipată în creier în cursul stimulării magnetice este de 1,8 $\mu J/cm^3$ per stimul la frecvența maximă de stimulare care este de 0,3 Hz, disiparea medie de putere fiind de 53 μW, de 5 ori mai mici decât ordinul de mărime al ratei medii a metabolismului bazal al creierului.

S-a considerat prudent, la început, să se excludă de la stimularea magnetică pacienții cu antecedente de epilepsie. Actualmente, stimularea magnetică este folosită chiar și pentru a localiza focarele epileptice, la pacienții cu epilepsie intratabilă. Riscurile de *kindling* (antrenare a descărcărilor) sunt considerate mici, deoarece stimulii repetitivi aplicați direct pe cortex, la animalul cu focar penicilinic, devin eficienți numai la frecvențe mai mari de 5 Hz. Deși stimularea magnetică a fost efectuată până în prezent pe multe mii de pacienți, mulți dintre ei predispuși la epilepsie, există numai o singură mențiune privind apariția unui acces convulsiv legat de stimularea cerebrală; era vorba despre un pacient care suferise un infarct întins de arteră cerebrală medie, cu 6 luni înainte.

Măsurarea timpului de conducere motorie centrală

Latența răspunsurilor musculare include o componentă de conducere centrală și una periferică, precum și o întârziere datorată transmisiei sinaptice din măduvă. Există dovezi că, cel puțin pentru mușchii membrelor, conexiunea tractului piramidal cu motoneuronii este monosinaptică. Componenta centrală a conducerii – timpul de conducere motorie centrală (TCMC) – poate fi calculată extrăgând din timpul global de conducere de la scoarța cerebrală la mușchi o estimare a timpului de conducere periferică obținută fie prin măsurarea undei F (vezi subcapitolul 2.5) fie din evaluarea latenței răspunsurilor la stimularea rădăcinilor. La subiecții normali, latența medie a răspunsurilor în musculatura mâinii este de 19,7 ± 1,2 ms iar TCMC este de 6,1 ± 0,9 ms. Amplitudinea răspunsurilor obținute prin stimularea magnetică a creierului este de obicei comparată cu aceea obținută prin stimularea periferică maximală; există o mare variabilitate, dar, la subiecții normali, amplitudinea răspunsurilor la stimulii corticali fiind cel puțin 15% din cea obținută la stimularea nervilor periferici. Întrucât mulți factori pot influența aceste valori, fiecare laborator trebuie să-și dezvolte o bază proprie de date normative.

Rădăcinile motorii pot fi stimulate direct, electric sau magnetic. Tipul de stimulare electric este preferabil deoarece nu se pot obține răspunsuri maxime cu bobinele magnetice, nici chiar cu cele mai perfecționate, bine orientate și bine poziționate. Ambele stimulări activează rădăcinile motorii la nivelul orificiilor intervertebrale și astfel timpul de conducere periferică exclude conducerea pe micul segment de rădăcină plasat în interiorul canalului vertebral, TCMC fiind ușor supraestimat. Metoda trebuie folosită totuși dacă nu se pot obține unde F.

Răspunsurile complexe ale mușchilor pot fi înregistrate cu electrozi de suprafață, iar răspunsurile de fibră musculară pot fi înregistrate cu electrozi-ace; prima metodă este utilizată clinic, ultima fiind indicată mai ales în cercetare. Cunoașterea parametrilor răspunsului de suprafață este folositoare; amplitudinea maximă, latența instalării răspunsului la mușchiul relaxat sau contractat, pragul de evocare al răspunsului și variabilitatea în latență și amplitudine a răspunsului trebuie cunoscute.

Alungirea TCMC a fost raportată în multe condiții și nu este specifică. Întârzierea poate fi produsă de o multitudine de procese patologice: demielinizarea fibrelor centrale poate duce la încetinirea propagării pe căile motorii centrale; desincronizarea impulsurilor descendente poate duce la pierderea sumării temporale la nivelul motoneuronului și la o întârziere a descărcării lui; degenerarea axonilor corticospinali poate duce la tulburarea sumării spațiale și poate, de asemenea, întârzia descărcarea.

Scleroza multiplă

În scleroza multiplă, TCMC este prelungit la aproximativ 70% din cazuri, când există semne clinice sigure de leziune piramidală (fig. 2.38). Întârzierea este considerabilă în unele cazuri, TCMC fiind de 5 ori mai lung decât în cazurile de control. Este foarte posibil ca, în aceste cazuri, demielinizarea fibrelor centrale să fie responsabilă de această întârziere. În alte cazuri, întârzierea răspunsului motor este mai modestă, de numai câteva milisecunde, iar mecanismul este mai nesigur. Întârzierea de conducere se corelează mai strâns cu exagerarea reflexelor osteotendinoase și spasticitatea decît cu pareza sau tulburările de coordonare ale membrelor. Anomaliile TCMC la membrele inferioare se corelează cu apariția răspunsurilor plantare în extensie.

TCMC poate fi anormal totuși chiar și în absența semnelor clinice. Pe o serie mare de cazuri, s-a constatat că timpul central de conducere este anormal în 20% din cazurile de scleroză multiplă fără tulburări motorii. Metoda poate fi deci folosită pentru un *screening* al sclerozei multiple, deși potențialele evocate vizuale prezintă un coeficient mai mare de confirmări ale anomaliilor în absența semnelor clinice. Aceasta reflectă de fapt gradul de acuratețe cu care poate fi examinat sistemul motor în clinică. Studiile conducerii motorii pot fi, de asemenea, utile pentru aprecierea importanței unor simptome motorii echivoce, cum ar fi tulburarea ușoară a mișcărilor fine ale degetelor.

Boala neuronului motor

În boala neuronului motor, anomalia cea mai des întâlnită este o creștere a pragului de excitație a cortexului motor. În unele cazuri, răspunsurile nu pot fi obținute nici chiar cu cei mai puternici stimuli. TCMC poate fi prelungit, uneori marcat, iar răspunsurile sunt adeseori reduse în amplitudine în comparație cu răspunsurile la stimularea maximală a nervului. Testul poate fi folosit pentru a confirma o componentă de neuron motor central, atunci când predomină semnele de suferință a neuronului motor periferic, sau pentru detectarea unei leziuni a neuronului motor central în lipsa semnelor clinice.

Boli cerebrovasculare

În caz de accident vascular, răspunsurile la membrul afectat pot fi normale, întârziate sau absente, anomaliile fiind în general paralele cu invalidarea clinică. Studiile TCMC au fost folosite pentru a prevedea consecințele accidentului; testată în primele 48 de ore după accident, absența răspunsului indică un prognostic funcțional prost iar răspunsurile prezente o evoluție favorabilă. Nu se poate spune dacă predicția este superioară celei clinice, dar cel puțin metoda este cantitativă și poate fi repetată serial pentru a urmări recuperarea.

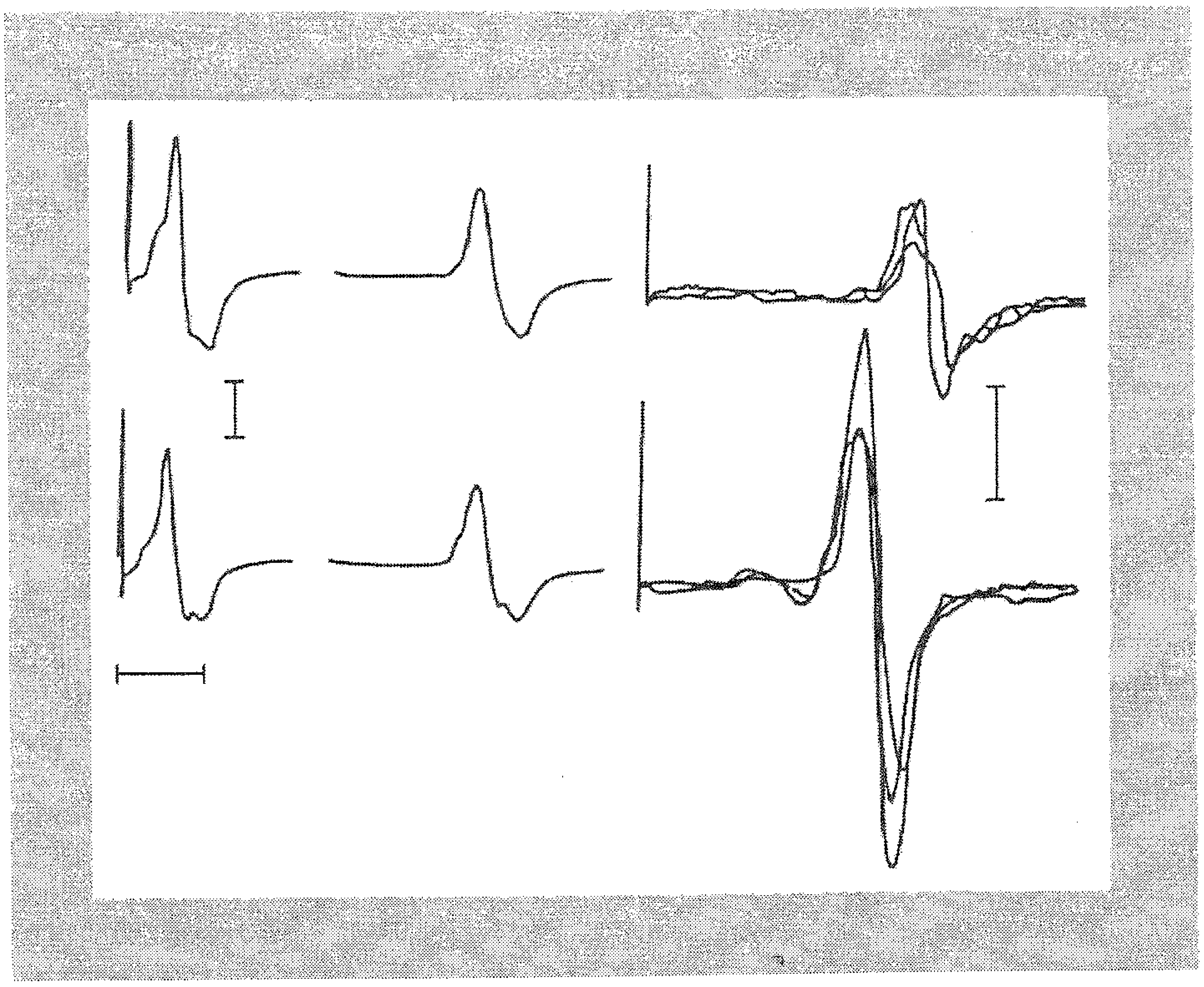


Fig.2.38. Încetininirea conducerii motorii centrale în scleroza multiplă. Potenţiale de acţiune musculară compuse, înregistrate cu electrozi de suprafaţă din muşchii abductori ai degetului V stâng şi drept. Stimulii sunt aplicaţi pe nervul cubital la încheietura mâinii (traseele din stânga), pe rădăcinile motorii C_7/T_1 (traseele din mijloc) şi pe cortexul motor (traseele din dreapta). Latenţele sunt măsurate la debutul undei. Se poate observa variabilitatea răspunsurilor la stimularea corticală. De partea stângă, TCMC este de 7,4 ms, în timp ce de partea dreaptă el este prelungit la 13,9 ms.

Tulburările motilităţii

Majoritatea studiilor au arătat că TCMC este normal în boala Parkinson, deşi un studiu efectuat pe un număr mare de cazuri raportează amplitudini mai mari ale potenţialelor de acţiune complexe din muşchi şi timpi de conducere centrală mai scurţi. În boala Huntington, TCMC este normală atât la subiecţii bolnavi cât şi la rudele cu risc de îmbolnăvire. În unele cazuri de boală Wilson, s-au găsit întârzieri ale TCMC.

Boli neurologice degenerative

Un număr de boli degenerative rare au fost investigate cu această tehnică; răspunsuri întârziate şi dispersate apar în boala Friedreich dar şi în ataxia cerebeloasă cu debut precoce, severitatea anomaliilor reflectând durata bolii. În degenerarea cerebeloasă tardivă, răspunsurile sunt normale în 62% din cazuri. În parapareza spastică familială şi parapareza spastică tropicală, răspunsurile sunt normale la membrele superioare şi absente la cele inferioare. Anomalii ale TCMC s-au mai descris în unele cazuri de neuropatie senzori-motorie de tip I şi II, în special la bolnavii cu semne asociate de neuron motor central. Anomalii ale TCMC au fost, de asemenea, semnalate la o familie cu neuropatie senzori-motorie ereditară şi semne piramidale (HMSM tip V*).

Traumatismele măduvei spinării

Stimularea magnetică a creierului a fost folosită pentru a stabili întinderea leziunii medulare. Pot fi folosite o serie de tehnici adjuvante: modularea reflexelor de flexie de către stimulii cerebrali ne arată dacă leziunea medulară este completă; în 4 din 26 de investigaţii, studiul a indicat o leziune incompletă la pacienţii la care clinic leziunea părea completă.

* Abreviere în originalul din lb.engleză (n.t)

Aplicaţii pediatrice

TCMC a fost determinat la 457 subiecţi normali cu vârste variind între 32 de săptămâni şi 55 de ani. S-a arătat că TCMC scade rapid în primii doi ani de viaţă şi apoi rămâne constant la vârsta adultă. În contrast, conducerea periferică creşte proporţional cu lungimea braţului după vârsta de 5 ani. Se sugerează că această conducere centrală constantă ar putea fi folositoare în cursul achiziţiei îndemânărilor motorii. S-a studiat TCMC într-o serie de boli neurologice ale copilăriei. De exemplu, la 13 din 20 de copii cu sindrom de neuron motor central de diverse etiologii, TCMC a fost anormal, dar RMN sau TC au arătat anomalii focale la numai 7 dintre aceştia. La 15 copii cu sindroame extrapiramidale, TCMC a fost normal.

Folosirea stimulării cerebrale în monitorizarea neurochirurgicală

Deşi monitorizarea somatosenzorială s-a demonstrat a fi utilă în cursul procedeelor neurochirurgicale, alertând operatorul asupra posibilităţii lezării măduvei, folosirea monitorizării motorii este de departe mai relevantă, deoarece paraplegia este una dintre cele mai temute (deşi rare) consecinţe ale chirurgiei din vecinătatea măduvei. Stimularea electrică a creierului şi înregistrarea din măduvă cu electrozi epidurali a fost reuşită; răspunsurile constau dintr-o serie de unde, presupuse a fi analoge cu undele D şi I înregistrabile la animal. Stimularea magnetică pare să producă unde I dar răspunsurile sunt foarte sensibile la anestezie. Mai multe studii au demonstrat efectul depresor al agenţilor anestezici, în special ale oxidului de azot, asupra răspunsurilor la stimularea cerebrală. În comparaţie cu stimularea electrică, stimularea magnetică este nedureroasă.

Concluzii

Stimularea neinvazivă a creierului este accesibilă numai din 1985, dar ea s-a dovedit o tehnică importantă în diagnosticul şi prognosticul suferinţelor sistemului nervos central, oferind indicii noi privind controlul normal al mişcării voluntare. Metoda poate fi folosită serial pentru a monitoriza efectul unor droguri, poate fi folosită fără accidente la nou-născuţi şi la copii precum şi pentru a demonstra plasticitatea pe termen scurt a sistemului nervos uman după o leziune.

Bibliografie

Chokroverty, S. (ed.) (1990). *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Butterworths, Boston.

Levy, W. J., Cracco, R. Q., Barker, A.T., and Rothwell, J. C. (ed.) (1991). Magnetic motor stimulation: basic principles and clinical experience. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Suppl. 43. Elsevier, Amsterdam.

Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B.L., Boyd, S. and Marsden. C.D. (1991). *Stimulation of the human motor cortex through the scalp*. În: *Experimental Physiology*, 76, 159-200.

2.5. Investigaţiile electrofiziologice ale sistemului nervos periferic

J. PAYAN

(*Traducerea:D.M.Psatta*)

Când simptomatologia pacientului include scăderea forţei musculare sau atrofia musculară, tulburări senzoriale sau parestezii, este de dorit şi adesea esenţial de a suplimenta examinarea clinică prin studiul activităţii electrice a nervului şi muşchiului. Această formă de investigaţie este cunoscută drept electromiografie clinică (EMG) şi îşi are originile în descoperirile italienilor din a doua jumătate a secolului al XVIII-lea privind natura "electricităţii animale". Electrodiagnosticul a fost bazat la început pe folosirea curenţilor galvanic şi faradic, iar curba "intensitate-durată", reflectând excitabilitatea diminuată a unui muşchi denervat, a fost testul cel mai obişnuit înainte de progresele înregistrărilor electrice care au permis electromiografiei să se dezvolte ca o metodă independentă.

Electromiografia clinică (EMG)

Termenul este folosit convenţional pentru a desemna atât studiul unităţii motorii, cuprinzând neuronul motor şi fibrele musculare pe care le activează, cât şi studiul conducerii periferice a impulsului nervos. El are scopul de a detecta şi de a distinge suferinţele neuronilor din cornul anterior, suferinţele rădăcinilor, plexurilor, nervilor periferici, joncţiunilor neuromusculare, şi muşchilor, de a determina întinderea şi severitatea lor, şi de a lega anomaliile neurofiziologice de contextul clinic în care ele apar. Modificări anatomo-patologice specifice, cum ar fi inflamaţia muşchilor sau demielinizarea nervului, pot fi inferate, deşi electromiografia nu oferă prin ea însăşi diagnosticul. Ea are rareori valoare atunci când examinarea clinică oferă rezultate complet normale, mai ales atunci când singura acuză din partea pacientului este durerea. Electromiografia nu poate nici confirma, nici infirma existenţa unei leziuni a neuronului motor central.

Unitatea motorie

Aceasta este studiată inserând un electrod-ac în muşchi şi înregistrând activitatea electrică ce apare la repaus şi la diferitele grade de contracţie musculară. Electrodul cel mai folosit este bipolar concentric şi are un fir interior de platină, izolat şi expus numai la ieşirea din canula de oţel care este, la rândul ei, izolată; diferenţele de potenţial dintre cei doi electrozi sunt amplificate, proiectate pe un ecran de osciloscop şi monitorizate auditiv pe un difuzor. Aşa-numitul potenţial de unitate motorie voluntară este suma potenţialelor din acele fibre musculare care se află în vecinătatea acului; este necesară culegerea din locuri diferite pentru a obţine un tablou reprezentativ. Modificări patologice subtile ale unităţii motorii sau ale transmisiei neuromusculare pot fi studiate prin electromiografia de fibră unică, care utilizează un electrod-ac special, cu o suprafaţă de înregistrare foarte mică. Tehnica complementară de "macroelectromiografie" foloseşte semnalul canulei pentru a estima numărul şi mărimea fibrelor musculare din întreaga unitate motorie.

Electromiografistul trebuie să aprecieze semnificaţia unor proprietăţi ale potenţialului unităţii motorii precum forma, durata, amplitudinea, stabilitatea, frecvenţa de descărcare şi relaţia cu efortul. Studiul trebuie făcut în cursul unui efort uşor când potenţialele de unitate motorie pot fi văzute separat (fig. 2.39). La un efort mai puternic, potenţialele unui număr mare de unităţi motorii se suprapun şi creează un model de "interferenţă" ale cărui caracteristici se schimbă în funcţie de tipul de deficit motor funcţional sau organic, secundar afectării neuronului motor central sau periferic, nervului sau muşchiului. Capacitatea de a decela devieri de la normalitate şi de a trage concluzii de utilitate clinică vine cu experienţa şi are desigur un caracter subiectiv. Rolul calculatorului în interpretarea rezultatelor creşte, dar nu s-a găsit încă o metodă automată de interpretare acceptabilă.

Activitatea spontană

Activitatea spontană a unui muşchi în repaus nu este neapărat patologică, dar poate avea o mare valoare diagnostică. Când un nerv matur degenerează, proprietăţile membranei fibrelor musculare pe care le inervează suferă modificări care duc, după 1–2 săptămâni, la apariţia unor unde pozitive ascuţite şi la fibrilaţie. Acestea pot apărea şi în boli ale muşchiului, în special în polimiozita acută şi în distrofia musculară severă. Apariţia fibrilaţiei în botulism, şi chiar după un blocaj prelungit al conducţiei nervului, sugerează că întreruperea fluxului de impulsuri poate fi singură, uneori, cauza ei.

Fibrilaţia reprezintă contracţia unei fibre musculare unice şi de aceea poate fi văzută cu ochiul liber numai la muşchiul limbii şi nu prin piele. Fasciculaţia, contracţia spontană întâmplătoare a unui întreg segment al unităţii motorii, este vizibilă prin piele dacă nu apare în profunzimea muşchiului. Caracteristică bolii

neuronului motor periferic, este văzută mai puţin frecvent în afecţiunile nervilor şi rar în bolile musculare. Ea este o bine cunoscută sursă de nelinişte pentru subiecţii sănătoşi, care pot fi asiguraţi că fasciculaţia lor este benignă prin demonstrarea potenţialelor de unitate motorie normale. Myokimia este o mişcare continuă lentă ondulatorie sau tremurătoare a pielii supraiacente, propagate de la salve de descărcări rapide şi spontane ale unităţilor motorii. La nivelul feţei ea poate denota existenţa unei tumori în trunchiul cerebral sau a unei plăci de scleroză multiplă. Alteori, ea poate urma unei iradieri a plexurilor sau unei leziuni nervoase periferice. Termenul a fost aplicat prea uşor şi pentru fasciculaţiile benigne sau pentru "bătaia pleoapelor" observate la stres sau la oboseală. Aceasta se poate distinge electromiografic de spasmul hemifacial în care salve bruşte de activitate ale unităţii motorii apar sincron în mai mulţi muşchi de aceeaşi parte şi de neuromiotonie ("activitatea continuă a fibrei musculare"). Electromiografia este importantă şi în studiul altor forme de activitate musculară susţinută cum ar fi: miotonia, tetania, crampa comună şi foarte rarul "*stiff man syndrome*" (sindromul de om înţepenit).

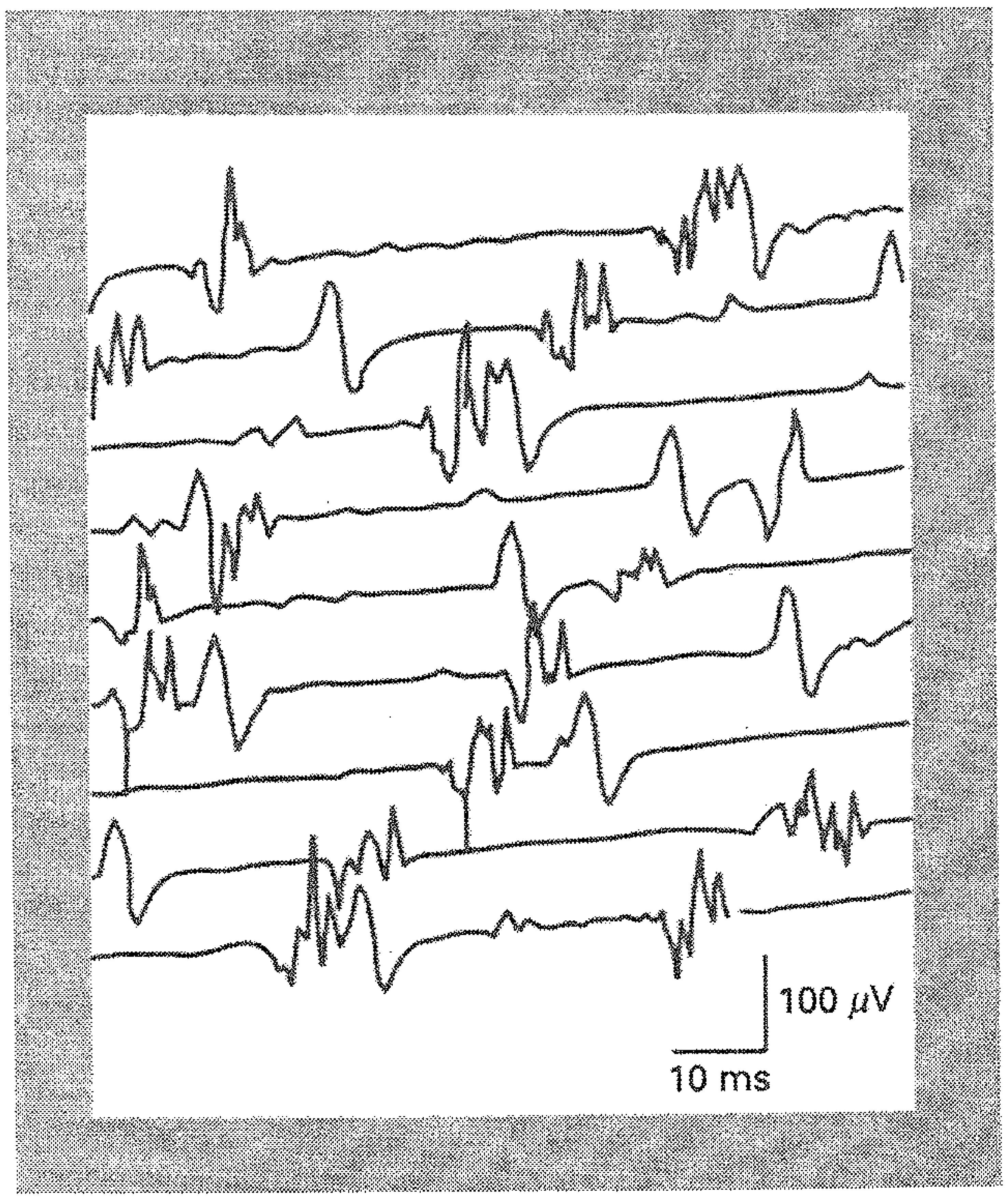


Fig. 2.39. Potenţiale de unitate motorie ce apar pe ecranul osciloscopului la un efort slab. Măsurătorile pentru amplitudine se fac în microvolţi (μV), pentru viteză în milisecunde (ms) şi se apreciază numărul de faze. De notat că unele potenţiale sunt simple, altele polifazice. Înregistrare din primul muşchi interosos dorsal la un pacient cu leziune cronică de nerv cubital arătând o incidenţă crescută a potenţialelor polifazice datorită încorporării fibrelor musculare degenerate în unităţile viabile prin creşterea numărului colateralelor fibrelor nervoase.

Conducerea nervoasă

Când se aplică scurte pulsuri electrice pe un nerv periferic, potenţialul de acţiune care rezultă poate fi înregistrat şi măsurat în nerv sau muşchi. Stimulii sunt de obicei transmişi prin electrozi mici înmuiaţi în soluţie salină, dar un electrod-ac poate fi folosit dacă nervul este situat profund. Răspunsul este cules prin electrozi de suprafaţă sau tip ac şi este caracterizat prin amplitudine, formă şi latenţă.

Viteza de conducere

Principiul metodei de măsurare va fi ilustrat prin stimularea nervului median. Un stimul supramaximal (capabil să excite toate fibrele nervului) aplicat la încheietura mâinii va fi urmat de un potenţial al muşchiului tenar după aproximativ 3 ms, interval denumit latenţa motorie distală. Dacă nervul este acum stimulat la nivelul cotului şi răspunsul apare după 7 ms, conducerea între cot şi încheietură este de 4 ms iar viteza de conducere, dată fiind distanţa de 240 mm dintre cele două puncte, va fi de 60 mm/ms sau 60 m/s.

Încetinirea conducerii poate fi focală, ca în sindromul de canal carpian, în care se produce o creştere a latenţei motorii distale a nervului median, sau generală, ca în polineuropatii. Viteza de conducere în fibrele cele mai rapide este, în mod normal, de 50–70 m/s la membrele superioare şi de 40–60 m/s la cele inferioare. Împărţirea largă a neuropatiilor în neuropatii de tip axonal şi demielinizant se bazează pe gradul încetinirii conducerii.

Unda F

Deosebit de folositoare este măsurarea latenţei undei F. Aceasta reprezintă răspunsul tardiv al muşchiului la o descărcare a neuronului motor din coarnele anterioare, excitat antidromic de acelaşi stimul care evocă şi răspunsul motor precoce, direct. Aşadar, o stimulare a nervului la nivelul gleznei rezultă într-un răspuns muscular direct al piciorului după, să zicem, 5 ms, şi într-un răspuns tardiv, unda F, care apare după 50 ms, ultima valoare reprezentând timpul de conducere de la gleznă la măduva spinării şi înapoi. Acest timp poate fi crescut în absenţa creşterii vitezei de conducere distale a nervului, dovedind existenţa unei polineuropatii incipiente sau a unei interesări a porţiunii proximale a acestuia ca, de exemplu, în sindromul Guillain-Barré.

Unda F nu trebuie confundată cu un alt răspuns tardiv, reflexul H, care este echivalentul electric al reflexului tendinos şi apare la un stimul prea slab pentru a excita direct muşchiul . El este important numai atunci când ne atrage atenţia asupra unei leziuni ignorate a neuronului motor central.

Potenţiale de acţiune pe nerv

Acestea pot fi culese din nervii senzoriali sau micşti. Amplitudinea lor reflectă numărul fibrelor nervoase mielinizate mijlocii şi groase din apropierea electrodului de culegere şi este de mare importanţă în studiul leziunilor nervoase de orice tip. Potenţialele de acţiune sunt un foarte sensibil indicator al prezenţei unei polineuropatii şi ele scad în amplitudine înainte ca pacientul să devină conştient de tulburarea de sensibilitate, atunci când reflexele sunt încă prezente. Potenţialele de acţiune ale nervului nu sunt afectate de leziuni ale căilor senzoriale proximale ganglionului rădăcinii dorsale, cum sunt cele din smulgerea rădăcinilor, siringomielie sau scleroză multiplă.

Fibrele mielinizate subţiri şi cele nemielinizate sunt direct accesibile numai la o tehnică numită "microneurografie". Electromiografia nu se aplică în investigaţia de rutină a sistemului nervos autonom, deşi echipamentul poate fi folosit pentru înregistrarea răspunsului simpatic cutanat şi a variaţiei intervalului electrocardiografic R–R.

Deficitul motor

Acut, generalizat

Când deficitul motor se generalizează rapid, diagnosticul diferenţial va include poliomelita anterioară, poliradiculo-neuropatia acută inflamatorie demielinizantă (Guillain-Barré), porfiria, polineuropatia toxică, miastenia gravis şi polimiozita acută. Distincţia între o afecţiune a nervului, a plăcii neuromusculare sau a muşchiului poate fi făcută cu uşurinţă prin studiul adecvat electromiografic, care, prin excludere, poate indica şi o eventuală tulburare funcţională sau un sindrom piramidal.

Acut, focal

Deficitul motor brusc, izolat, de tip periferic, când nu este imediat reversibil şi deci nu se datoreşte unei ischemii locale tranzitorii, este aproape întotdeauna consecinţa unui blocaj al conducerii nervoase care apare atunci când o compresie sau o întindere a trunchiului unui nerv rezultă în demielinizarea unui mic segment al său (neurapraxia). În condiţii ca acelea din "paralizia de sâmbătă seara" a nervului radial, paralizia facială de tip Bell, sau paralizia de nerv peroneal comun, consecutivă şederii prelungite în poziţia genuflectată, stimularea nervului distal de leziune rezultă într-o mişcare normală, deşi degenerarea axonală ulterioară (axonotmesis) din leziunile severe o face uneori imposibilă. Electromiografia ajută, de asemenea, la diagnosticul unor condiţii dureroase acute asociate cu pareză şi mai târziu atrofie, cum ar fi amiotrofia brahială nevralgică sau radiculopatia diabetică.

Cronic, generalizat

Diagnosticul clinic al deficitului motor cronic nedureros şi fără deficit senzorial este dificil, dacă nu imposibil, mai ales la copii, EMG fiind indispensabilă pentru a decide între principalele două posibilităţi : boală neuronală sau boală musculară. Cele două alterează potenţialul de unitate motorie în mod foarte diferit şi caracteristic, fie că sunt determinate genetic sau câştigate. În boala neuronilor din cornul anterior apare o mare creştere în amplitudine, în durată şi în instabilitatea potenţialelor; în boala musculară primitivă, apare o predominanţă a potenţialelor mici, complexe, în general stabile. O bună sortare a lor şi o comparaţie statistică cu normalul ar trebui să rezolve majoritatea cazurilor, dar modificări patologice secundare duc uneori la confuzie şi chiar la un dezacord cu examenul histologic. Astfel se pot întâlni în atrofia musculară spinală potenţiale tipice pentru o miopatie, iar în bolile de colagen musculare cronice, amplitudini sugerând o denervare parţială cronică. O altă problemă, uneori insolubilă, asociată cu ultimul grup de afecţiuni musculare, este de a decide dacă pareza progresivă este datorată condiţiei însăşi sau unei miopatii steroidice supraadăugate.

Cauza unei paralizii poate fi o afectare, evidentă clinic, a neuronului motor central dar, când se dezvoltă şi o leziune a neuronului motor periferic la membrul spastic, aceasta nu poate fi depistată decât prin electromiografie. O asemenea combinaţie confirmă suspiciunea de scleroză laterală amiotrofică.

Cronic, focal

Diagnosticul depinde de distribuţia şi tipul anomaliilor EMG dar tinde să se bazeze mai mult pe studiul vitezei de conducere, ca atunci când o creştere marcată a latenţei motorii distale la nivelul muşchiului adductor al policelui arată că mica atrofie musculară a mâinii nu este datorată unei leziuni neuronale ci unei leziuni a ramurii palmare profunde a nervului cubital.

Funcţional

Cu ajutorul electromiografiei, deficitul motor se poate dovedi a fi funcţional când testarea clinică insistentă rămâne fără rezultat, iar stimularea electrică se dovedeşte a fi eficientă pentru obţinerea mişcării solicitate de examinator; exemplul tipic este piciorul căzut, mai frecvent de partea nedominantă, care se mobilizează prompt la un stimul electric aplicat adecvat (pe nervul peronier comun). În aceste împrejurări este vorba fie de un pacient isteric care crede că nu poate mobiliza corect piciorul, fie de un simulant sau pur şi simplu de un leneş.

Când toate datele EMG sunt normale, cauza unei paralizii aparente trebuie căutată şi în afara sistemului nervos ca, de exemplu, în cazul ruperii unui tendon, al unei întinderi ligamentare sau când mişcarea este limitată de durere sau de o boală articulară.

Atrofia

Volumul şi forţa unui muşchi poate rămâne normală chiar atunci când nervul său suferă de o leziune progresivă, dacă prin colateralizare ("înmugurire") axonii păstraţi îl reinervează şi astfel îi păstrează funcţia. Când acest proces compensator este inadecvat, muşchiul se va atrofia. Neglijarea acestui aspect poate duce uneori la ideea eronată că denervarea nu poate fi prezentă dacă nu apare atrofie.

EMG diferenţiază atrofia datorată unei leziuni a neuronului motor periferic, în care apar anomalii ale potenţialelor de unitate motorie, de atrofia de nefolosire, de atrofia parietală şi de absenţa congenitală a unor muşchi (cum ar fi abductorul scurt al policelui sau marele pectoral) în care nu apar anomalii. Astfel, un pacient căzut la pat, cu muşchii tibiali atrofiaţi, poate fi apreciat ca având o atrofie de nefolosire, până când EMG revelează o compresie a nervului care ar fi trebuit să fie prevenită. O leziune nebănuită a nervului poate fi uneori detectată la un membru a cărui incapacitate motorie a fost considerată în întregime ca datorân-du-se unui accident vascular cerebral.

Atrofia din vecinătatea unei articulaţii inflamate are adesea mai multe cauze: luând exemplul determinărilor de la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene din artrita reumatitoidă, atrofia tenară poate fi datorată unei combinaţii de atrofie prin nefolosire asociată cu durerea, de miopatie inflamatorie, de polineuropatie reumatoidă şi de compresie de canal carpian. Cum ultima dintre aceste condiţii este rapid remediabilă, recunoaşterea ei EMG este de mare folos.

Bolnavii fragili, în vârstă, sunt uneori trimişi inutil pentru electromiografie numai pentru că sunt slabi (emaciaţi) sau cu o pierdere de greutate datorată de exemplu tireotoxicozei, bolilor maligne sau a unei anorexii nervoase. Sunt şi cazuri, însă, când EMG detectează o miopatie.

Fatigabilitatea

Când un bolnav se plânge că oboseşte uşor, deşi nu este în permanenţă obosit, stimularea nervoasă repetitivă poate rezulta intr-o reducere progresivă a amplitudinii potenţialului evocat muscular, evidenţiind o miastenia gravis. În cazurile uşoare, acest test nu este suficient de sensibil dar o creştere semnificativă a

dispersiei răspunsurilor (*jitter*) poate fi demonstrată prin înregistrările de fibră. *Jitter* -ul reprezintă variabilitatea în timp a intervalului dintre potenţialele de acţiune din fibrele musculare izolate la descărcări consecutive ale unităţii motorii. O creştere a sa apare în orice condiţie în care transmisia neuromusculară e tulburată, şi peste 80% din cazurile de miastenie generalizată pot fi diagnosticate astfel (mai puţin formele pur oculare). EMG este întotdeauna necesară pentru a exclude condiţii care pot coexista cu miastenia gravis: polimiozite si miopatie tireotoxică. Testul cu Tensilon (clorură de edrophonium) este folositor, dar el poate da uneori rezultate fals negative ca şi fals pozitive.

În sindromul miastenic de tip Lambert – Eaton stimularea repetitivă a nervului este testul decisiv diagnostic. În acest caz un potenţial evocat muscular, mic iniţial, creşte serios în amplitudine la frecvenţe de stimulare rapide.

Neuropatiile prin încarcerare (compresive)

Compresia acută a nervului a fost deja discutată. Când apare o compresie cronică, EMG trebuie să precizeze nu numai nivelul ei, dar şi cât de mult din tabloul clinic se datorează blocului de conducere şi cât degenerării axonale. Cu cât este mai mare proporţia blocajului, cu atât sunt mai mari şansele de recuperare spontană. La modul ideal, un examen EMG trebuie să preceadă întotdeauna intervenţia chirurgicală pentru a stabili o bază de la care să poată fi apreciat rezultatul. Dacă intervenţia nu aboleşte simptomele de compresie în canalul carpian, de exemplu, de vină poate fi o tehnică greşită sau prezenţa unei neuropatii generalizate, dar dacă se poate arăta că ea a restabilit conducerea nervoasă, cauza simptomelor trebuie sigur căutată altundeva. Anomaliile de inervaţie sunt o sursă mai rară de dificultăţi ce trebuie rezolvate prin EMG.

Polineuropatia

Importanţa EMG în polineuropatie este triplă: 1) poate pune un diagnostic precoce; 2) clasifică polineuropatia (de exemplu senzorială axonală, demielinizantă multifocală); 3) monitorizează evoluţia ei spontană sau după tratament.

În polineuropatia comună cu interesare simetrică distală a axonilor senzitivi şi motori, anomaliile cele mai precoce sunt reducerea potenţialului de acţiune senzorial sural şi întârzierea undei F la muşchii piciorului. La diabetici aceste modificări preced adesea conştientizarea subiectivă a anormalităţii, în timp ce în neuropatia prin abuz de alcool lucrurile se petrec invers. Diagnosticul se pune de obicei atunci când un pacient, trimis pentru confirmarea unui sindrom de tunel carpian de o parte, se dovedeşte a prezenta nu numai semnele unei compresii subclinice de partea cealaltă, dar şi leziuni subclinice bilaterale ale nervului ulnar la nivelul cotului. Asemenea leziuni, pentru care termenul de *mononevrită multiplă* este impropriu, atrag pur şi simplu atenţia asupra unei polineuropatii simetrice ascunse, clinic nedetectabile. Clasificarea electrodiagnostică se realizează analizând distribuţia anomaliilor, balanţa implicării senzitiv – motorie, gradul încetinirii vitezei de conducere precum şi prin detectarea blocului de conducere.

Studiul vitezei de conducere nu pretinde neapărat cooperarea bolnavului; el poate fi efectuat la un bolnav inconştient. Acest fapt creşte valoarea metodei la vârstele extreme, când antecedentele sunt puţine sau greu de obţinut iar examenul obiectiv este dificil sau înşelător. Polineuropatia descoperită în comă, confuzie sau spasticitate indică posibilitatea unei encefalopatii Wernicke, unui deficit de vitamina B_{12}, unei porfirii sau a unei leucodistrofii metacromatice. Importanţa separării polineuropatiilor în axonale şi în demielinizante a fost deja menţionată; ea este crucială pentru identificarea diverselor neuropatii ereditare şi pentru diferenţierea lor de afecţiuni precum boala Friedreich şi atrofiile musculare spinale.

Dacă studiul sistematic al vitezei de conducere a nervilor de la membrul superior şi inferior dă rezultate negative la un pacient cu simptome sugestive pentru o polineuropatie, există mai multe explicaţii posibile: neuropatia poate fi prezentă dar nu suficient de severă pentru a produce valori anormale prin metoda testată; fibrele afectate sunt inaccesibile datorită diametrului lor mic şi situării lor foarte periferice; simptomele pot fi datorate unui proces patologic neidentificat la nivel proximal, cum ar fi modificarea reumatoidă a vertebrelor cervicale, tabesul sau scleroza multiplă. În sfârşit, se poate presupune că nu există o bază organică pentru tulburările de sensibilitate acuzate de bolnav (de exemplu, în stările anxioase care sunt însoţite de hiperventilaţie).

Electromiografia în chirurgie

În afară de rolul metodei în investigarea unor organe înalt specializate cum ar fi ochiul, laringele, vezica urinară, rectul, există două mari domenii de aplicare: diagnosticul şi tratamentul compresiilor nervoase, deja menţionate, şi traumatismele nervilor. Când examinarea clinică sugerează o degenerare completă a nervului, ca, de exemplu, în cazul membrului balant la copilul cu paralizie obstetricală sau în cazul tânărului venit după un accident de motocicletă, EMG poate detecta unităţi motorii viabile şi astfel schimbă prognosticul. Electromiografistul este întrebat adesea dacă a apărut regenerarea, fie în mod spontan, fie după repararea chirurgicală a nervului.

Utilizarea extradiagnostică a EMG

Tehnicile electromiografice şi-au găsit aplicare dincolo de interesul strict clinic, în studiul factorilor de risc ambientali de tip toxic sau în studiul efectelor posturii celor angajaţi într-o muncă foarte statică. Imaginarea unor metode de reabilitare este un câmp de cercetare deosebit de activ.

Bibliografie

Brown, W.F. and Bolton, C.F. (1993). *Clinical electromyography.* (2nd edn). Butterworth - Heinemann, London.

Dawson, D.M., Hallett, M., and Millender, L.H. (1990). *Entrapment neuropathies* (2nd edn). Little, Brown and Company, Boston/ Toronto. *Muscle and Nerve* (monthly journal published by John Wiley and Sons).

Payan, J. (1991). *Clinical electromyography in infancy and childhood.* În: *Paediatric neurology*, (2nd edn), (ed. E. Brett). Churchill Livingstone. Edinburgh.

2.6. Puncția lombară

R.A. FISHMAN
(*Traducerea: D.M.Psatta*)

Indicații

Puncția lombară trebuie efectuată numai după examinarea clinică a bolnavului și aprecierea valorii potențiale și a riscurilor procedeului. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) este importantă pentru diagnosticul diferențial al unei game de infecții ale sistemului nervos central (SNC), meningite, encefalite, precum și al hemoragiei subarahnoidiene, stărilor confuzionale, accidentului vascular cerebral acut, statusului epileptic, neoplaziilor meningeale, bolilor demielinizante și vasculitei. Examenul LCR este, de obicei, necesar la pacienții suspectați de hemoragii intracraniene, deși tomografia computerizată (CT), când există, poate fi mai valoroasă. De exemplu, hemoragia intracerebrală primară sau hemoragia posttraumatică sunt adesea ușor de observat prin CT, făcând ca puncția lombară să devină un risc inutil. Totuși, în hemoragia subarahnoidiană primară, puncția lombară poate stabili diagnosticul dacă CT este fals negativ. Puncția este utilă, de asemenea, pentru a stabili dacă LCR este necontaminat cu sânge înainte de începerea terapiei anticoagulante a ischemiilor (deși, sângerarea subarahnoidiană întinsă este o complicație rară a terapiei anticoagulante). Puncția lombară are și o utilitate terapeutică limitată, de exemplu în terapia intratecală a neoplaziilor meningeale și a meningitelor fungice.

Contraindicații

Puncția lombară este contraindicată în prezența infecțiilor pielii din regiune. O complicație serioasă este posibila agravare a unui sindrom preexistent, adeseori ignorat, de herniere cerebrală (uncală, cerebeloasă sau cingulată) asociat cu hipertensiunea intracraniană. Acest risc stă la baza considerării edemului papilar ca o contraindicație pentru puncție. Existența CT a simplificat diagnosticul pacienților cu edem papilar. Dacă CT nu evidențiază o leziune de masă, puncția lombară este necesară în prezența edemului papilar pentru a stabili diagnosticul de encefalopatie pseudotumorală și pentru a exclude inflamația meningeală sau malignitatea.

Riscul de hemoragie

Trombocitopenia și alte diateze hemoragice predispun pacienții la hemoragii subarahnoidiene, subdurale sau epidurale produse de puncție. Dacă trombocitele scad sub 50 000 /µl, puncția lombară trebuie efectuată numai pentru indicații clinice urgente. Transfuzia plachetară chiar inainte de puncție este recomandabilă dacă numărul trombocitelor este sub 20 000 /µl sau scade rapid. Administrarea de protamină înainte de puncția lombară la subiecții tratați cu heparina și de vitamina K sau plasmă proaspătă la cei care primesc warfarină este recomandată pentru a scădea riscul procedurii.

Complicații

Complicațiile puncției lombare includ agravarea hernierilor cerebrale și a compresiilor medulare, cefaleea, sângerarea subarahnoidiană, diplopia, durerile în rahis și simptome radiculare. Cefaleea care apare după puncție este cea mai obișnuită complicație; ea apare la 25% dintre pacienți și durează 2 – 8 zile. Ea este urmarea scăderii presiunii LRC datorată scurgerii de lichid prin orificiul de puncție dural rămas dechis după retragerea acului. Durerea este prezentă în ortostatism și cedează prompt în poziția culcată. Durerile în ceafă și în coloana lombară sunt, de asemenea, frecvente. Cefaleea este agravată de tuse și efort. Ocazional ea se asociază cu greață, vărsătură sau tinitus. Poate fi evitată dacă se folosesc ace speciale foarte subțiri și dacă nu se fac orificii multiple. Tratamentul constă în repausul strict la pat, în poziție orizontală, hidratare adecvată și analgezice simple. Dacă măsurile menționate nu au efect, se recomandă folosirea unui „petic sangvin". Tehnica folosește injectarea epidurală de sânge autolog în vecinătatea orificiului dural pentru a realiza o tamponadă trombotică.

Presiunea lichidului cefalorahidian

Presiunea LCR trebuie măsurată de rutină. Nivelul presiunii din atriul drept la pacientul în decubit lateral servește drept nivel de referință. Presiunea LCR lombară normală variază între 50 și 200 mm H_2O (până la 250 mm la indivizii foarte obezi). Măsurătorile cu manometrul clinic ascund presiunea pulsatilă dar pun în evidență unde de presiune respiratorie reflectând modificările presiunii venoase. Presiuni scăzute apar în deshidratare, blocaj subarahnoidian spinal, după puncția lombară sau alte scurgeri LCR, sau în anumite condiții tehnice defectuoase. Presiuni crescute ale lichidului apar în edemul cerebral, în tumorile cerebrale, în infecții, în accidente vasculare cerebrale acute, în ocluziile venoase cerebrale, în insuficiența cardiacă acută, în insuficiența pulmonară și în hipertensiunea intracraniană benignă (*pseudotumor cerebri*) de diverse etiologii.

Celulele lichidului cefalorahidian

LCR normal nu conține mai mult de cinci limfocite sau mononucleare/µl. Un număr mai mare de celule albe este patognomonic pentru o afecțiune a SNC sau pentru meningite. Un frotiu de sediment colorat este necesar pentru o numărătoare celulară corectă. S-au folosit mai multe metode de centrifugare și sedimentare. Pleiocitoza apare într-o gamă largă de afecțiuni inflamatoare. Modificările caracteristice pentru diferitele meningite sunt listate în tabelul 2.2. Diversele forme de neuro - SIDA se asociază cu un larg spectru de răspunsuri celulare. Alte modificări asociate cu pleiocitoza includ infarctul cerebral, sângerarea subarahnoidiană, vasculita cerebrală, demielinizarea acută și tumorile cerebrale. Infestările parazitare, de exemplu cisticercoza, se însoțesc adesea de eosinofilie. Studiile citologice pentru celule maligne pot descoperi uneori o neoplazie a SNC.

Traumatismul provocat de puncție poate contamina cu sânge LCR. O aproximare utilă a numărului celulelor albe necesită următoarea corecție pentru prezența de sânge adăugat: dacă pacientul are o formulă sangvină normală, se scade din numărul

total de celule albe din LCR (per µl) o celulă albă pentru fiecare 1000 de globule roşii prezente. Astfel, dacă lichidul conţine 10 000 de hematii şi 100 de leucocite/µl, 10 celule albe sunt posibil provenite din sângele adăugat iar valoarea corectată a numărului de leucocite este de 90/µl. Dacă formula sangvină a pacientului indică o anemie semnificativă sau leucocitoză, următoarea formulă poate fi folosită pentru a determina mai precis numărul de leucocite (L) din LCR inainte de sângerarea provocată de puncţie:

$$L = \frac{nr.\ leucocite\ sangvine \times nr.\ hematii\ LCR}{nr.\ hematii\ sangvine \times 100}.$$

Prezenţa sângelui în spaţiul subarahnoidian produce o reacţie inflamatorie secundară care duce la o creştere disproporţionată a numărului celulelor albe. Această creştere este cea mai marcată la 48 de ore de la o hemoragie subarahnoidiană acută, când semnele meningeale sunt foarte evidente.

Valorile proteinelor din LCR trebuie de asemenea corectate: se scad 0,001 g pentru fiecare 1000 hematii descoperite. Astfel, dacă numărătoarea indică un număr de 10 000 hematii/µl şi cantitatea de proteine este de 1,1 g/l, nivelul corectat al proteinelor va fi de 1 g/l. Corecţiile sunt valabile numai dacă determinarea proteinelor şi a numărului de celule este făcută pe acelaşi eşantion.

Sângele în LCR: diagnostic diferenţial

Pentru a diferenţia un accident de puncţie de o hemoragie preexistentă, lichidul trebuie colectat în cel puţin trei tuburi (testul celor trei tuburi). În puncţiile traumatizante, lichidul se clarifică de obicei între prima şi a treia prelevare. Fenomenul este detectabil vizual dar trebuie confirmat prin numărătoarea celulelor. În hemoragia subarahnoidiană, sângele este egal amestecat în cele trei tuburi. Un eşantion de lichid trebuie centrifugat şi supernatantul comparat cu apa pentru a exclude prezenta pigmenţilor. Supernatantul este perfect clar dacă numărul de hematii este mai mic de 100 000 / µl. În cazul unei contaminări sangvine mai importante, proteinele plasmatice pot fi suficiente pentru a produce o xantocromie minimă; este necesar destul de mult ser pentru a mări concentraţia proteinelor în LCR la 1,5 g / l.

Într-o hemoragie subarahnoidiană, supernatantul rămâne de obicei clar 2 - 4 ore de la debut. Supernatantul clar poate deruta examinatorul, făcându-l să creadă că sângele observat provine de la traumatismul puncţiei dacă aceasta a fost efectuată în primele 4 ore de la ruperea unui anevrism. După o puncţie foarte traumatizantă, o oarecare xantocromie poate persista 2 – 5 zile. În unele stări patologice asociate cu un nivel al proteinelor în LCR mai mare de 1,5 g/l se poate detecta o slabă xantocromie în absenţa sângerării. Când nivelul proteinelor este foarte crescut, ca în blocajul spinal, în polinevrite, în meningită, xantocromia poate fi considerabilă. Un lichid xantocrom cu nivel normal de proteine sau creştere de până la 1,5 g/l indică o hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală anterioară (rarcori xantocromia este datorată unui icter sever, unei carotenemii sau rifampicinei).

Pigmenţii

Doi pigmenţi importanţi derivaţi din hematii pot fi descoperiţi în LCR: oxihemoglobina şi bilirubina. Methemoglobina a fost gasită numai spectrofotometric. Oxihemoglobina, elberată prin liza hematiilor, poate fi detectată în supernatant 2 ore după o hemoragie subarahnoidiană. Atinge un maxim la aproximativ 36 ore şi dispare progresiv în următoarele 7 – 10 zile. Bilirubina este produsă *in vivo* de celulele leptomeningelor după hemoliza hematiilor. Bilirubina este detectată începând după 10 ore de la o hemoragie subarahnoidiană. Atinge un maxim la 48 ore şi poate persista 2 – 4 săptămâni după o sângerare masivă. Severitatea semnelor meningeale se corelează cu reacţia inflamatorie (pleiocitoza leucocitară).

Proteinele totale

Nivelul proteinelor în LCR variază intre 0,15 şi 0,30 g ‰. Deşi nivelul ridicat al proteinelor nu are specificitate, el indică o creştere patologică a permeabilităţii celulelor endoteliale. Nivelurile de proteinorahie foarte crescute, de peste 3 g ‰, se întâlnesc în meningite, lichide sanghinolente sau în tumorile măduvei insoţite de blocaj spinal. Poliradiculonevrita Guillain Barré, radiculonevrita diabetică şi mixedemul pot creşte, de asemenea, nivelul proteinelor la 1 – 3 g ‰. Nivelurile scăzute sub 0,15 g ‰ apar cel mai frecvent în scurgerile de lichid datorate unor fistule durale traumatice sau după puncţie.

Imunoglobulinele

Deşi multe proteine pot fi regăsite în LCR, numai creşterea imunoglobulinelor are importanţă diagnostică. Asemenea creştere semnalează un răspuns inflamator în SNC şi apare în boli imunologice, bacteriene, virale, spirochetozice şi fungice. Determinarea imunoglobulinelor este foarte folositoare în diagnosticul scleorozei multiple, altor boli demielinizante şi vasculitelor SNC. Nivelul lichidian este corectat cu nivelul intrării imunoglobulinelor din ser, calculând indicele IgG (vezi tabelul 2.1). Prezenţa a mai mult de o bandă oligoclonală pe electroforeza în gel a lcr (şi absenţa lor în ser) este de asemenea anormală, apărând în 90 % din cazurile de scleroză multiplă.

Glucoza

Concentrarea glucozei în LCR depinde de nivelul glucozei în sânge. Ea este de 2,5 – 4,5 mmol/l la pacienţii cu o glucoză sanvină între 4 şi 7 mmol / l, adică 60 – 80 % din nivelul sangvin. Valori ale glicemiei în LCR de 2,2 – 2,5 mmol / l sunt de obicei anormale, cele sub 2,2 mmol sunt sigur anormale. Hiperglicemia cu o durată de 4 ore înaintea puncţiei lombare duce la o creştere paralelă a glucozei în LCR. Raportul glucozei între LCR şi sânge poate fi de 0,35 în prezenţa unei glicemii foarte crescute şi în absenţa unor manifestări neurologice. Creşterea glucozei în LCR nu are semnificaţie diagnostică în afara faptului de a reflecta hiperglicemia sistemică. Hipoglicorahia poate apare în unele boli ale sistemului nervos independent de hipoglicemie. Ea este caracteristică pentru meningita purulentă acută şi uzuală în meningita tuberculoasă şi fungică. Este de obicei normală în meningita virală, deşi este redusă în aproximativ 25 % din cazurile de meningită urliană şi în unele cazuri de meningită cu herpes simplex sau de meningoencefalită zosteriană. Glucoza este, de asemenea, redusă în LCR în alte meningite inflamatorii, inclusiv în cisticercoză, în meningita amoebiană (naegleria), în meningita sifilitică acută, în sarcoidoză, în arterita granulomatoasă şi în alte vasculite. Nivelul glucozei apare scăzut şi în meningita chimică consecutivă injecţiilor intratecale, şi în hemoragia subarahnoidiană, 4 – 8 zile după sângerare. Cauza scăderii nivelului glucozei rezidă în glicoliza anaerobă în ţesutul nervos adiacent şi în activitatea leucocitelor polimorfonucleare. Astfel, scăderea glucozei în LCR se însoţeşte şi de o creştere a nivelului lactaţilor.

Tabelul 2.1. **Modificările LCR în meningite**

Meningita	Presiunea (mm H_2O)	Leucocite / µl	Proteine (g / l)	Glucoză (mmol / l)
Acută bacteriană	De obicei crescută	Predominant polimorfonucleare; câteva sute – peste 60 000; de obicei câteva mii; ocazional sub 100 (în meningita meningococică timpurie)	1 – 5; ocazional peste 10	0,2 – 2,2 în majoritatea cazurilor (în absenţa hiperglicemiei)
Tuberculoasă	De obicei crescută; scade în caz de blocaj dinamic în stadii avansate	Predominant limfocitară (cu exceptia stadiilor primare când apar polimorfonucleare 80 %); 25 – 100; rareori mai mult de 500	Obişnuit 1 – 2; mult mai mult în blocajul dinamic	De obicei redusă; mai mică decât 2,5 în 3 / 4 din cazuri
Criptococică	De obicei crescută	Predominant limfocitară; 0 – 800 (media 50)	0,2 – 5; media 1	Redusă în majoritatea cazurilor; media 1,7 (în absenţa hiperglicemiei)
Virală	Normală sau moderat crescută	Predominant limfocitară (cu excepţia primelor zile); de la 5 la câteva sute; în coriomeningita limfocitară peste 1000	Normale sau uşor crescute; mai puţin de 1; în cazuri severe cresc mai mult	Normală (redusă în 1 / 4 din cazuri în oreion sau herpex simplex)
Sifilitică acută	De obicei crescută	Uzual limfocitară; media 500; rar polimorfonucleare	Media 1	Normală (rareori redusă)
Cisticercoză	Ades crescută (scade în blocul dinamic)	Creştere a mononuclearelor şi polimorfonuclearelor cu 2 – 7 % eozinofilie în 1 / 2 din cazuri	Obişnuit 0,5 – 2	Redusă în 1 / 5 din cazuri
Sarcoidoză	Normală sau considerabil crescută	Mononucleare; 0 – 100	Creştere uşoară sau moderată	Redusă în 1 / 2 din cazuri
Tumorală carcinomatoasă	Normală sau crescută	Mononucleare + celule maligne; 0 – câteva sute	Crescute adeseori la valori mari	Normală sau mult scăzută; scăzută în 3 / 4 din cazuri

Imunoglobulinele sunt crescute în LCR în toate cazurile de mai sus, inclusiv în meningita carcinomatoasă, în scleroza multiplă şi în vasculite. Metoda de calcul :

$$Indicele\ \text{lgG} = \frac{\text{lg}\ G(LCR) \times albumina\ (ser)}{\text{lg}G\ (ser) \times albumina\ (LCR)}$$

Indicele normal este mai mic de 0,65. Benzile oligoclonale (electroforeza în gel) prezente în LCR şi absente în ser indică o creştere a sintezei imunoglobulinelor în SNC.

Reacţii microbiologice şi serologice

Folosirea unor culturi şi a unor coloraţii speciale este esenţială în cazurile suspecte. Testarea de antigeni bacterieni şi fungici specifici este utilă pentru stabilirea etiologiei. Tehnicile de amplificare a ADN folosind reacţia în lanţ a polimerazei (*polymerase chain reaction, PCR*) promit o îmbunătăţire a sensibilităţii diagnostice. Testele serologice în LCR pentru sifilis includ: (1) testarea anticorpilor la reagină şi (2) testarea anticorpilor specifici pentru treponemă. Prima este foarte utilă ,deoarece poate da rezultate pozitive chiar şi în prezenţa unei serologii sanghine negative. Testarea anticorpilor specifici pentru treponema este mai indicată în plasmă, unde ei prezintă o concentraţie mai mare.

Bibliografie

Fishman, R.Q. (1992). *Cerebrospinal fluid in deseases of the nervous system*, (2nd edn). W. B. Saunders, Philadelphia.

3.Organizarea creierului şi trăsăturile disfuncţiilor cerebrale

3.1. Tulburări ale funcţiilor cerebrale superioare

J.M.OXBURY ŞI S.M.OXBURY
(Traducerea: Ioana Creţescu)

Patologia consecutivă tulburărilor funcţiilor cerebrale superioare poate fi difuză ca, de exemplu, în boala Alzheimer sau focală ca în infarctul cerebral sau în dezvoltările tumorale de dimensiuni mici. Patologia difuză induce demenţa cu o scădere globală a intelectului, personalităţii, memoriei, concentrării şi atenţiei. Modificările de personalitate pot conduce la izolare socială, ţinută dezordonată, abuz de alcool, aberaţii sexuale şi, în ultimă instanţă, neglijarea completă a propriei persoane sau vagabondaj. Starea psihică variază de la apatie la depresie sau euforie. Pot apărea fenomene de frică sau anxietate, în particular când manifestările exterioare sunt controlate. Amnezia este un factor comun, astfel încât diagnosticul de demenţă trebuie pus la îndoială atunci când nu există tulburări de memorie. Tulburările cognitive pot apărea în oricare din combinaţiile descrise mai jos.

Patologia focală produce tulburări cognitive mult mai restrânse. Natura acestor tulburări depinde de localizarea leziunilor corticale. Frecvent, nici nu există modificări ale personalităţii sau memoriei. Cu toate acestea, patologia ce induce tulburări focale poate produce uneori şi efecte secundare generalizate. De exemplu, tumorile pot atinge asemenea dimensiuni încât să ducă la creşterea presiunii intracraniene şi să distorsioneze vasele sanguine la distanţă de tumoare. Rezultatul este că apar efecte secundare generalizate care se suprapun peste o tulburare iniţial specifică funcţiilor cerebrale superioare şi, în eventualitatea în care gradul de conştienţă nu este alterat, tabloul clinic poate fi greşit interpretat ca fiind un sindrom demenţial generalizat.

Localizarea funcţiei cognitive

Conceptul conform căruia funcţiile cognitive superioare (de exemplu: limbajul, percepţia auditivă şi vizuală, controlul voluntar al motilităţii) sunt corelate cu arii corticale specifice are o lungă şi complicată istorie. Noţiunea de "localizare" începe cu Franz Gall (1758-1828), întemeietorul frenologiei, şi creşte ca interes prin contribuţiile multor cercetători ulteriori. Pionierii acestei noţiuni au avut tendinţa de a neglija factorii anatomici şi clinici care nu corespundeau teoriilor lor, dar aportul lor a rămas important în dezvoltarea neuropsihologiei.

Secolul al XIX-lea a fost martorul unor critici vehemente adresate teoriilor localizatorii. Acestea şi-au găsit expresia prin Hughlings Jackson, Henry Head, care au etichetat "localizaţioniştii" cu titlul peiorativ de "creatori de diagrame", cât şi prin Kurt Goldstein. La începutul secolului al XX-lea, punctul de vedere antilocalizaţionist s-a dezvoltat şi ca urmare a experimentelor pe animale, în special celor ale lui Lashley, care a propus "principiul acţiunii de masă", de exemplu activarea tuturor ariilor corticale, ca un întreg, în timpul procesului de învăţare; el a adăugat că cel mai important factor în tulburările procesului de învăţare consecutive leziunii corticale este întinderea leziunii şi nu localizarea ei ("efectul de masă").

Cercetări recente asupra modificărilor funcţiilor cognitive la pacienţii cu patologie cerebrală focală au întors pendulul înapoi către punctul de vedere localizaţionist şi există acum dovezi importante împotriva conceptului de unificare a funcţiilor mentale şi a noţiunilor corespunzător cărora regiuni cerebrale diferite sunt echipotente în controlul funcţiilor cognitive. Apariţia tehnicilor imagistice structurale şi funcţionale, iniţial tomografia computerizată şi, mai recent, tomografia cu emisie de pozitroni sau rezonanţa magnetică nucleară a reprezentat un stimul în plus pentru atenţia crescută acordată localizării în neuropsihologie. Printr-o coincidenţă, un stimulent de natură diferită a venit din câmpul neuropsihologiei cognitive. Aici, scopul a fost de a crea modele de comportament care să explice şi să valideze teste privind modificările de comportament descrise la pacienţi neurologici. Slăbiciunea acestei metode constă în faptul că modelul este construit în jurul unui caz tipic, fără a se lua în considerare variabilitatea naturii şi localizării patologiei asociate. Această tendinţă poate duce la progrese în înţelegerea sistemelor cognitive, dar limitează progresul în cunoaşterea relaţiilor creier-comportament, aşa cum s-a întâmplat cu genetica bazată pe legile mendeliene înainte de a înţelege structura şi funcţiile ADN şi de dezvoltare a biologiei moleculare.

O atenţie specială în cercetare a fost acordată explorării diferenţelor dintre emisfera dreaptă şi cea stângă, demonstrând asimetrii şi interconexiuni funcţionale. Aceasta a venit ca o completare a deja bine-stabilitei separări în funcţii corespunzătoare divizării anatomice a creierului în lobi (frontali, temporali, parietali, occipitali). Aceste împărţiri anatomice sunt în parte arbitrare, dar, o listă simplificată a tulburărilor cognitive majore asociate în mod tradiţional cu diferite regiuni cerebrale, poate reprezenta o introducere în sfera neurologiei comportamentale (tabelul 3.1).

Dominanţa cerebrală şi asimetria funcţiilor cerebrale

Mai întâi Dax şi apoi Broca, ambii la mijlocul secolului al XIX-lea, au observat legătura dintre afazie, hemiplegie dreaptă şi patologia de emisferă stângă. Aceste observaţii au condus la conceptul de emisferă cerebrală dominantă care, în forma sa iniţială, implica faptul că bazele anatomice ale limbajului sunt localizate exclusiv într-o emisferă cerebrală "majoră", de obicei cea stângă. Ulterior a devenit evident că şi emisfera "minoră" - de obicei cea dreaptă - are rol în limbaj. Mai mult decât atât, a devenit, de asemenea, clar că emisfera "minoră" pentru limbaj este "majoră" pentru alte funcţii non-verbale ca, de exemplu, percepţia vizuo-spaţială. Unele funcţii cognitive par a fi afectate de leziuni ale emisferei stângi, altele de către leziuni ale emisferei drepte, altele sunt afectate în egală măsură de către leziuni ale oricăreia dintre cele două emisfere şi, în sfârşit, altele sunt modificate doar

dacă există leziunea ambelor emisfere. Tabelul 3.1 oferă o schemă simplificată. Există o relaţie complexă între funcţiile cognitive, lateralizarea leziunii şi folosirea mâinii drepte sau stângi. Mai mult decât atât, o abilitate specială, ca, de exemplu, cea de a construi structuri tridimensionale poate fi afectată în mod diferit corespunzător lateralizării leziunii cerebrale; această abilitate poate fi afectată în mod similar de o leziune difuză, mai mult sau mai puţin dependentă de topografie într-o emisferă, sau de o leziune focală particulară în cealaltă emisferă. Astfel, conceptul de dominanţă a emisferei stângi a fost abandonat pentru a fi înlocuit cu noţiunea de specializare complementară în care emisfera stângă este legată de limbaj iar cea dreaptă este legată mai ales de abilitatea vizuo-spaţială.

Afazia

Afazia reprezintă o tulburare de limbaj dobândită prin leziune cerebrală. De obicei se manifestă în toate cele patru "forme" ale limbajului: expresia verbală, recepţia verbală, cititul şi scrisul. Afazia trebuie deosebită de tulburările motorii ale vocii ca dizartria sau balbismul (definit mai jos), de sărăcirea limbajului prin tulburări ale intelectului, de anomalii ale limbajului ca cele din schizofrenie sau de mutismul isteric. O distincţie între termenii de "afazie" şi "disfazie" nu este necesară: primul va fi unicul folosit.

Dizartria este o tulburare de producţie verbală provenită din disfuncţia musculaturii articulare. Ea poate fi secundară lezării sistemului motor la oricare nivel de la cortex (când dizartria poate fi asociată cu afazie) până la musculatura însăşi. Forma specifică a dizartriei va depinde de sediul leziunii, diferenţiindu-se astfel diverse forme ca, de exemplu, dizartria spastică sau cea ataxică. Balbismul este o tulburare de producţie verbală caracterizată prin ezitări sau repetări ale sunetelor în aşa fel încât sunetul aşteptat este întârziat sau nu se produce. Întreruperea secvenţei proprii de activitate a musculaturii implicate în articulare poate fi acompaniată de grimase sau alte stereotipii de mişcare ale capului, gâtului şi membrelor. Această stare poate reprezenta o manifestare a unei tulburări în programul motor. S-a ridicat şi posibilitatea unei baze psihogenice. Uneori, balbismul este considerat a fi asociat cu dominanţa incompletă a limbajului şi, rareori, se poate asocia tranzitor cu afazia.

Lateralizarea reprezentării limbajului

Mai mult de 90% din populaţia dreptace are limbajul reprezentat în stânga, în sensul că leziuni ale emisferei stângi îi pot face să devină afazici, pe când leziunile drepte nu. Oricum, se pare că şi emisfera dreaptă a acestor persoane are anumite capacităţi şi pentru limbaj. Dovada provine din mai multe observaţii. Mai întâi, un anume grad de exprimare şi înţelegere ca şi abilitatea rudimentară de a scrie şi citi pot reveni după ce s-a efectuat emisferectomie stângă la vârstă adultă, în scopul ablaţiei unei tumori.

Tabelul 3.1. **Corelaţia dintre tulburările comportamentale şi localizarea leziunii cerebrale**

Lob	Tulburare comportamentală	Principala emisferă implicată			
		Stângă	Dreaptă	Stângă = Dreaptă	Bilateral
Frontal	Limbaj-afazie, fluenţă verbală ↓	+			
	Vorbire-dizartrie			+	
	Modificări ale memoriei recente			+	
	Controlul motilităţii ↓			+	
	Abilitatea elaborării planului ↓			+ <	++
	Dezinhibare socială şi motorie			+ <	++
Temporal	Memorie-aspecte verbale ↓	+			
	Aspecte non-verbale ↓		+		
	Amnezie severă				+
	Percepţie muzicală ↓		+		
	Recepţie verbală ↓	+			
	Sindromul Kluver-Bucy				+
	Agresivitate, furie, depresie	+			
	Indiferenţă, euforie		+		
Parietal şi occipital	Sensibilitate vizuo-tactilă primară ↓			+	
	Discriminare vizuală ↓		+		
	Devierea privirii	+	<+		
	Apraxia privirii				+
	Dezorientare vizuală				+
	Agnozie vizuală				+
	Prosopagnozie				+
	Hemineglijare vizuo-spaţială şi corporală		+		
	Dezorientare spaţială - Majoră				+
	- Minoră		+		
	Apraxie de îmbrăcare		+		
	Apraxie constructivă			+	
	Apraxie ideomotorie	+			
	Acalculie - Spaţială		+		
	- Anaritmie	+			
	Agnozie digitală	+			
	Dezorientare dreapta-stânga	+			
	Alexie şi agrafie	+			

În al doilea rând, injectarea de amital sodic într-o carotidă internă ce induce o emisferectomie farmacologică temporară şi care permite studierea izolată a emisferei neinjectate (testul Wada) poate produce afazie consecutivă injectării oricăreia dintre cele două părţi, la acelaşi pacient. Alte informaţii privind rolul emisferei dominante în limbaj provin de la pacienţi la care conexiunile interemisferice au fost întrerupte chirurgical în tratarea epilepsiei (fig. 3.1). Aceste cazuri oferă posibilitatea studierii funcţiilor emisferelor cerebrale drepte şi stângi în mod independent, la acelaşi pacient, deoarece, transferul interemisferic de informaţie complexă fiind abolit postoperator, fiecare emisferă este constrânsă la folosirea informaţiei dobândite prin căi primare proprii. De exemplu, dacă pacientul are ochii închişi, un obiect care este explorat cu mâna stângă nu poate fi recunoscut prin atingere cu mâna dreaptă şi invers. În mod asemănător, dacă acestor pacienţi le sunt arătate pentru scurt timp în hemicâmpul vizual stâng cuvinte tipărite (deci restrângând inputul vizual la emisfera dreaptă) ei pot identifica prin pipăit cu mâna stângă obiecte corespunzătoare cuvintelor prezentate, deşi nu le pot descrie verbal sau în scris. Studii la pacienţi cu emisferele separate chirurgical au confirmat asimetriile funcţionale între emisfera dreaptă şi cea stângă dar şi date care indică participarea în oarecare măsură a emisferei drepte în limbaj.

Dominanţa manuală, dominanţa emisferică şi afazia

Conceptul dominanţei cerebrale porneşte de la faptul că emisfera dominantă este contralaterală mâinii preferate. Aceasta se aplică la 95–98% dintre dreptaci fără patologie cerebrală în copilăria timpurie. Oricum, emisfera stângă este de asemenea dominantă la aproximativ 70% dintre stângaci; aproximativ 20% dintre stângaci au dominanţă emisferică dreaptă şi la aproximativ 10% funcţia limbajului este mai mult sau mai puţin egal distribuită între cele două emisfere (reprezentare bilaterală). Incidenţa dominanţei emisferei stângi poate fi considerabil mai mică de 70% la stângacii cu leziuni cerebrale stângi în prima copilărie, depinzând însă de natura şi extinderea leziunii.

Stângacii au o tendinţă crescută de a dezvolta tulburări afazice faţă de dreptaci, posibil prin aceea că o proporţie mai mare dintre ei au o reprezentare bilaterală a limbajului, făcându-i predispuşi la afazie indiferent care este emisfera afectată. Pe de altă parte, afazia stângacilor are tendinţa de a fi mai puţin severă şi de a se recupera mai repede decât cea a dreptacilor, ceea ce sugerează că limbajul este mai difuz reprezentat la stângaci, fără legătură cu dominanţa emisferică.

Localizarea în emisfera stângă

Ariile cele mai importante pentru limbaj sunt reprezentate în fig. 3.2. Ele cuprind partea inferioară a girusului frontal inferior (aria Broca) localizată imediat anterior de reprezentările feţei, buzelor şi limbii din aria motorie primară, partea posterioară a girusului temporal superior (aria Wernicke), lobulul parietal inferior ce include girii supramarginal şi angular şi cortexul operculului fronto-parietal. Deşi aceste arii sunt prioritare, tehnici de sensibilitate crescută pot detecta anomalii ale limbajului după lezarea altor părţi ale emisferei stângi, inclusiv ale ariilor subcorticale.

Caracteristicile afaziei

Limbajul spontan

Dificultatea în găsirea cuvintelor este deficienţa majoră existentă în afazii şi este responsabilă de ezitările şi sărăcirea limbajului. Limbajul spontan al pacientului poate fi definit ca fiind "fluent" sau "nonfluent".

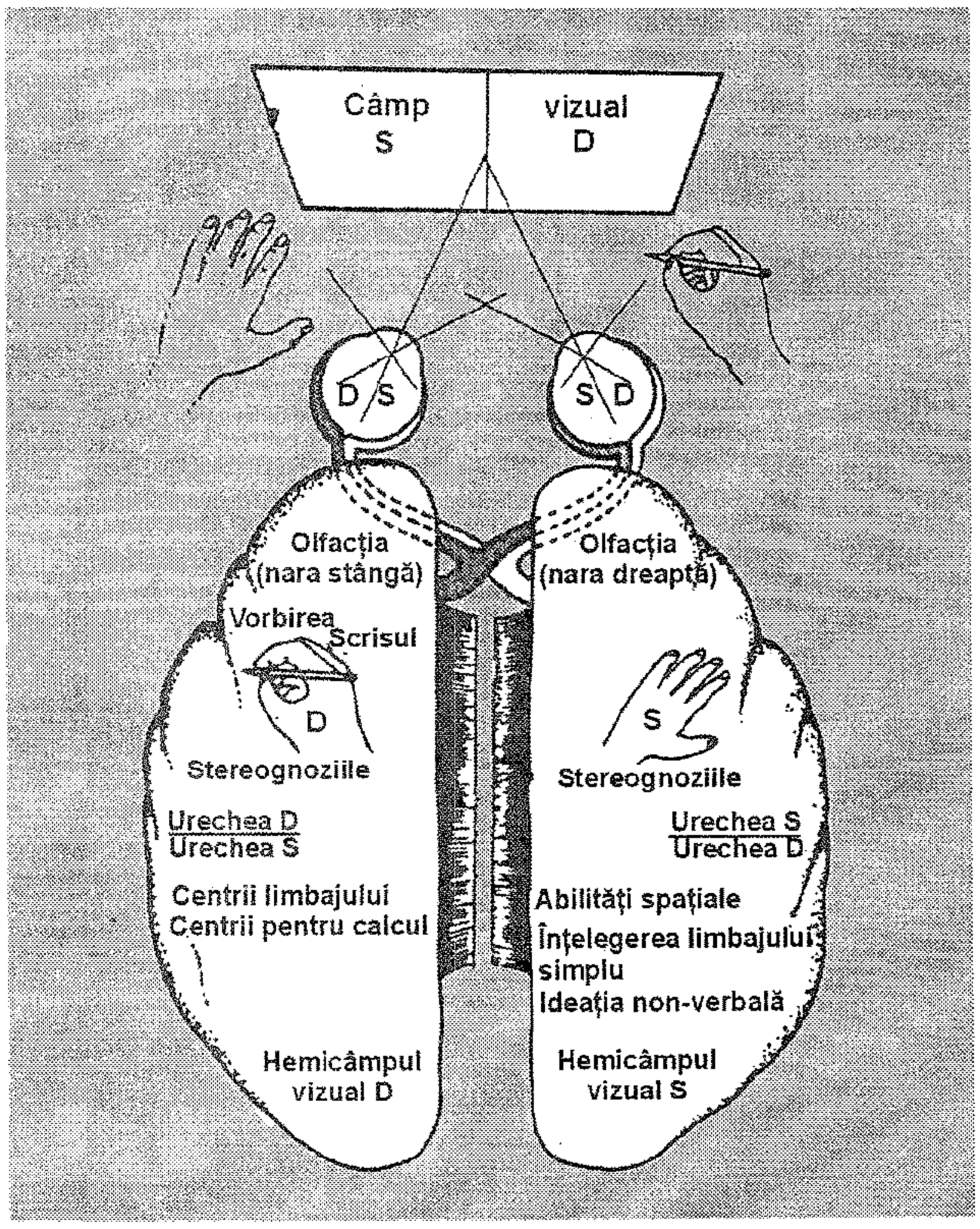


Fig. 3.1. Separarea chirurgicală a unor funcţii: o combinaţie simplificată a cunoştinţelor de neuroanatomie, de leziuni corticale şi de testări postoperatorii (după Sperry, 1974). Lateralizarea funcţională emisferică prin separare chirurgicală. În *Neurosciences 3rd study program* (eds. F.O.Schmitt and F.G. Warden. MIT Press, Cambridge, Mass.).

Afazia nonfluentă

În cea mai severă formă a sa, afazia nonfluentă constă în pierderea completă a limbajului şi fonaţiei. Aproape întotdeauna este însoţită de dificultăţi în înţelegere, cu excepţia înţelegerii limbajului simplu, şi cu imposibilitatea totală de a citi sau de a scrie. Frecvent se asociază şi apraxia buco-facială (tulburări de motilitate voluntară a limbii şi palatului precum şi a musculaturii feţei, ca, de exemplu, la fluierat, râs sau suflat, deşi toate aceste mişcări sunt normale dacă sunt executate automat); în faza acută pot exista şi tulburări de deglutiţie voluntară. După o perioadă de recuperare, pacientul poate emite sunete fonematice sau nearticulate ori poate dezvolta o perseverare fonematică ce poate fi uşor de recunoscut. Ultima posibilitate poate fi reprezentată şi de un cuvânt, cel mai frecvent "da" sau "nu" şi, uneori, de o frază.

Emisii asemănătoare sunt produse fără discriminare, ori de câte ori limbajul este necesar, neavând deci relevanţă pentru interlocutor. Uneori limbajul în propoziţii scurte poate apărea pentru o perioadă scurtă, mai ales în situaţii emoţionale. Alteori, pacientul se poate exprima doar în mod automat, ca, de exemplu, prin înjurături.

Atunci când afazia este mai puţin severă, nonfluenţa limbajului provine din dificultate în pronunţie, producţie verbală încetinită, fraze scurte. Stilul este agramat, cu caracter telegrafic. Limbajul este redus la minimum prin omiterea cuvintelor auxiliare şi relaţionale, în special a prepoziţiilor care îl îmbogăţesc. Cu toate acestea, conţinutul în informaţie este mai mare şi semnificaţia este evidentă pentru ascultătorul atent, în ciuda ezitărilor şi a tulburărilor de pronunţie. Salutul şi limbajul social cotidian se pot produce aproape normal. Calitatea scrisului este similară celei a limbajului vorbit.

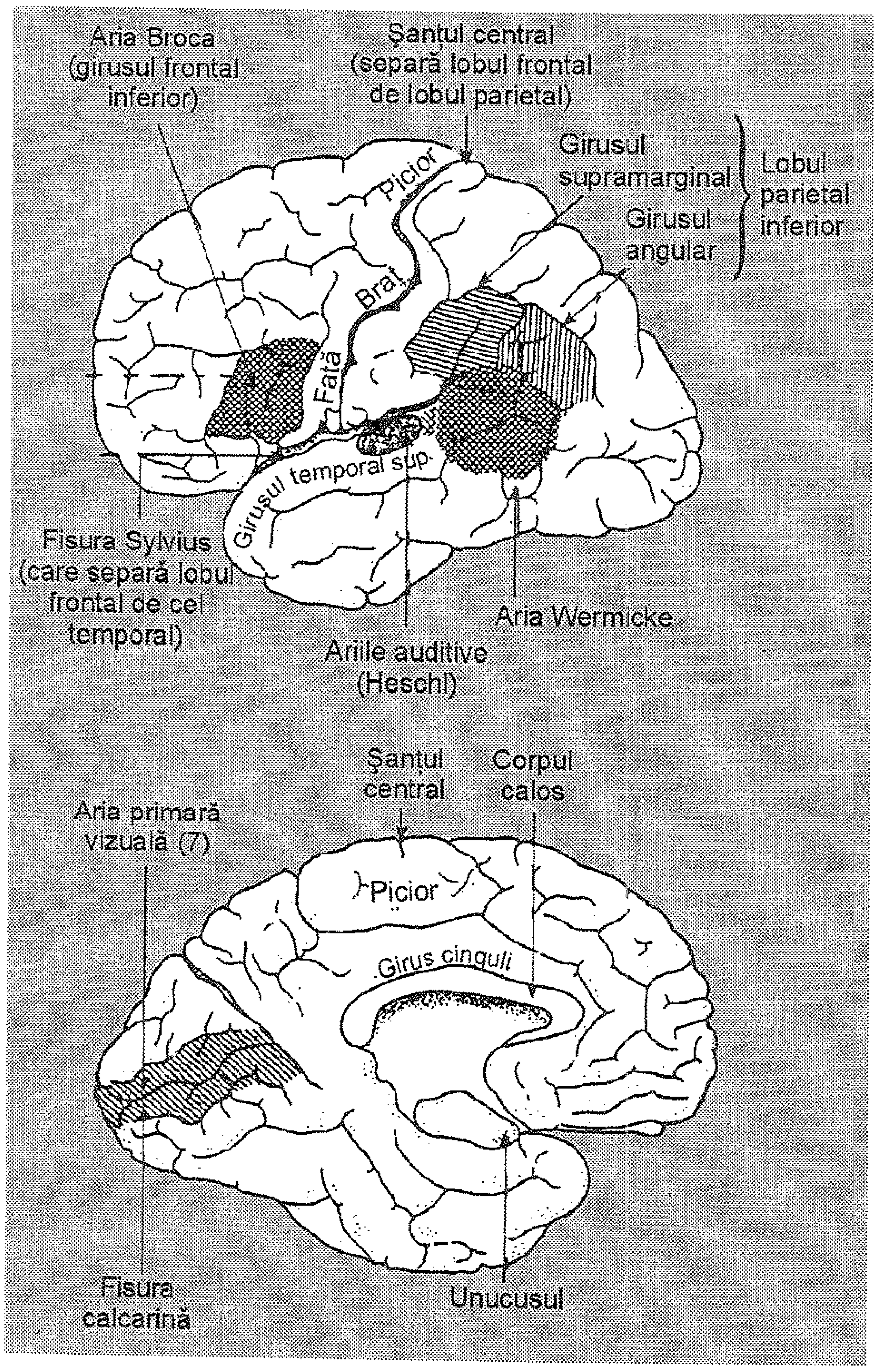


Fig. 3.2. Vedere laterală a emisferei cerebrale stângi (*a*) pentru a arăta ariile importante pentru funcţiile limbajului şi aria motorie şi vederea medială (*b*) pentru a arăta corpul calos şi aria vizuală primară.

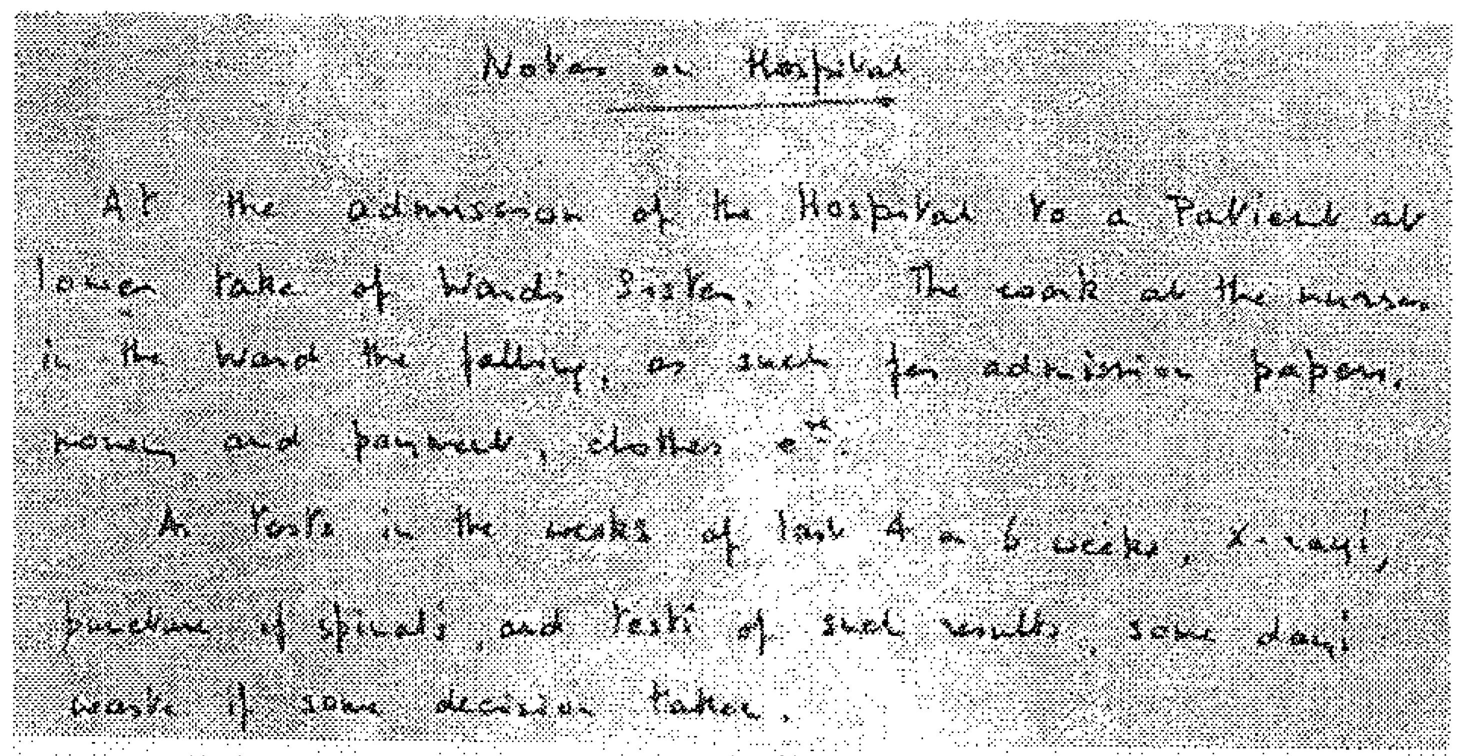
Afazia fluentă

Aceasta este caracterizată prin limbaj spontan anormal sau chiar complet incomprehensibil şi nu pentru că ar fi redus cantitativ – în fapt rata producţiei verbale poate fi mai mare decât în mod normal – sau pentru că ar fi greu articulat, dar pentru că el cuprinde cuvinte greşite, inexistente sau distribuite într-o ordine necorespunzătoare, astfel încât semnificaţia lor se pierde. În mod obişnuit se însoţeşte de tulburări de înţelegere. Cuvintele greşite reprezintă parafazia şi au fost descrise numeroase tipuri. Acestea includ:

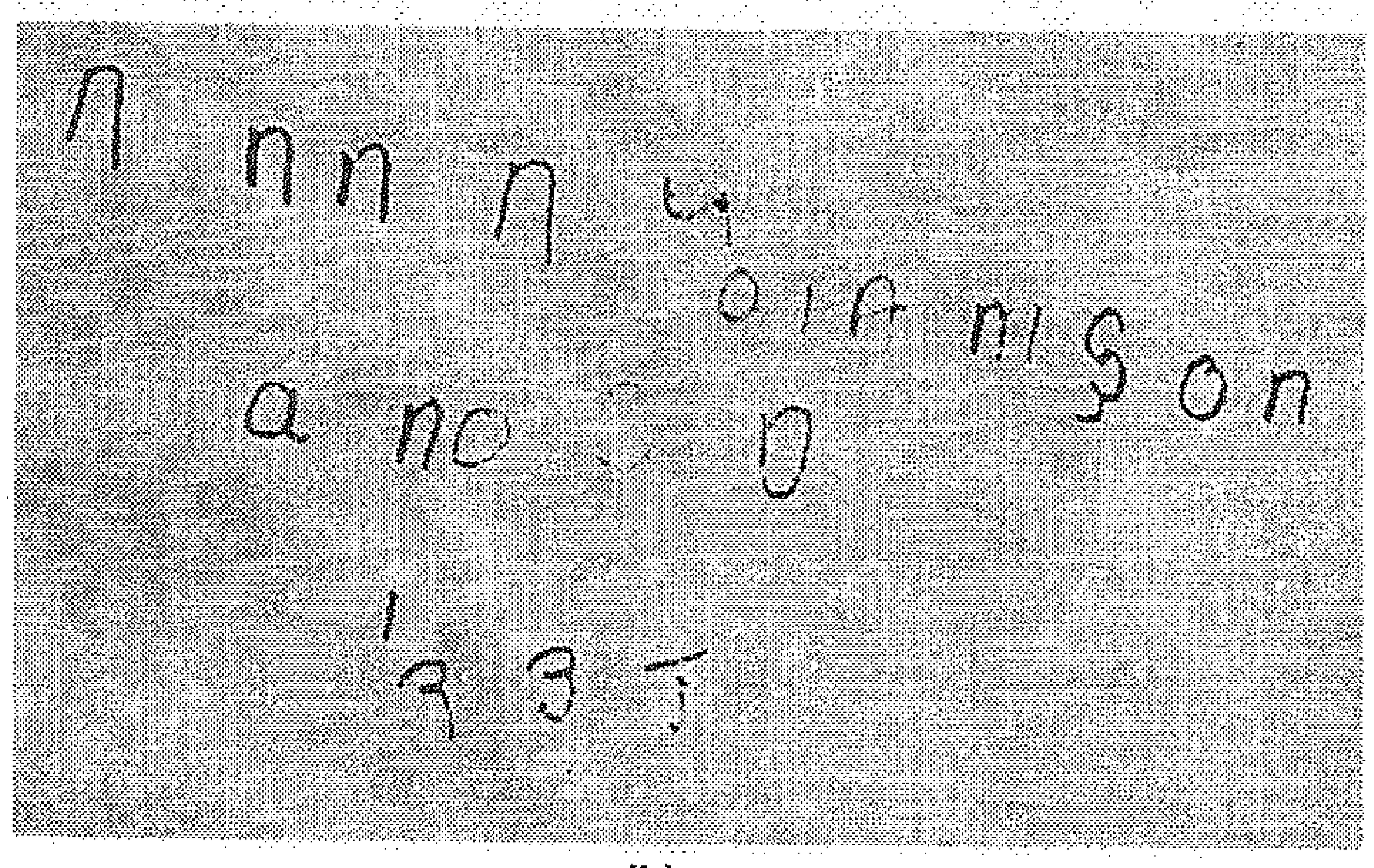
– parafazia semantică: înlocuirea unui cuvânt cu unul apropiat ca semnificaţie (de exemplu: pisică-câine);

– parafazia fonemică: înlocuirea unui cuvânt cu unul apropiat ca sonoritate (de exemplu: masă-mapă);

– neologismul: înlocuirea cu un cuvânt inexistent (de exemplu: lingură-culelă).



(a)



(b)

Fig. 3.3. Tulburări de scris (*a*). Scrisul spontan al unui pacient cu leziune de emisferă stângă având afazie fluentă şi caligrafie păstrată (*b*). Încercările unui pacient nonafazic cu leziuni bilaterale posterioare de a scrie numele propriu, alfabetul, cifre, care ilustrează o agrafie apraxică severă.

În anumite clasificări, cuvinte ce conţin una sau câteva silabe nepotrivite sunt etichetate ca parafazie literală, în cazul în care cuvântul original mai poate fi recunoscut, iar termenul de neologism este rezervat cuvintelor care fie nu există, fie nu pot fi recunoscute. Cuvintele greşite pot reprezenta perseverări ale cuvintelor folosite anterior sau aleator, în sensul că nu au relaţie directă determinabilă cu celelalte cuvinte ale frazei sau propoziţiei. Jargonafazia reprezintă condiţia în care anormaliile sunt prezente într-o asemenea măsură încât limbajul mai are foarte puţină semnificaţie, deşi rata producţiei verbale, pronunţia şi prozodia (melodia limbajului) rămân normale. Discernământul lipseşte, astfel încât pacientul cu jargonafazie poate fi greşit

diagnosticat ca fiind confuz sau ca având o psihoză acută. Examinarea atentă relevă frecvent, pe lângă afazie, o hemianopsie homonimă laterală dreaptă și/sau tulburări de sensibilitate în hemicorpul drept. Ecolalia reprezintă repetarea compulsivă a cuvintelor folosite de interlocutor fără o aparentă înțelegere a semnificației lor. Palilalia este repetarea unor cuvinte/silabe cu creșterea frecvenței de repetare. Ecolalia și palilalia sunt, de obicei, manifestări ale leziunilor cerebrale difuze ca boala Alzheimer sau encefalita.

Denumirea obiectelor

Cei mai mulți afazici prezintă o tulburare în legătură cu denumirea obiectelor, deși o afazie ușoară poate crea dificultăți doar pentru denumirea obiectelor mai puțin obișnuite. Această anomie este uneori prima manifestare a afaziei. Are anumite caracteristici ce o disting de anomia datorată altor cauze ca, de exemplu, agnozia. Anomia afazică este, de obicei, independentă de modalitatea senzorială prin care obiectul de denumit este perceput. De aceea, o legătură de chei, de exemplu, va fi la fel de greu de denumit indiferent dacă ele sunt arătate pacientului, pipăite sau agitate în așa fel încât să poată fi auzite dar nu și atinse sau văzute. Prin contrast, anomia din agnozia vizuală se limitează la obiectele percepute vizual. Cu excepția cazurilor cele mai severe, toți afazicii pot descrie sau indica folosirea obiectelor pe care nu le pot denumi. Tot astfel, ei acceptă denumirea corectă când le este sugerată, respingând sugestiile incorecte și pot indica obiectul corect dintr-o înșiruire atunci când denumirea le este oferită. Când un afazic oferă o denumire incorectă, aceasta este cel mai frecvent una înrudită semantic (de exemplu: masă pentru scaun sau pălărie pentru haină) sau una legată fonemic (de exemplu: cană pentru casă, mapă pentru masă). Obiectele neobișnuite sunt mai greu de denumit decât cele uzuale.

Înțelegerea limbajului

Scăderea posibilității de înțelegere a limbajului reprezintă un foarte important defect funcțional în afazii. Nu există dubii asupra faptului că dificultatea în înțelegere crește cu complexitatea lingvistică și cu creșterea lungimii frazelor. Ca și pentru expresia verbală, confuzia poate fi semantică, fonemică sau sintagmică. Analiza imediată a înțelegerii este dificilă și o greșeală frecventă este supraestimarea capacității afazicului de a înțelege ceea ce i se spune.

Scrisul

Tulburarea de scris – agrafia – se poate datora unor cauze diverse ce includ afazia, apraxia și tulburările spațiale consecutive leziunii parietale (fig. 3.3). Ocazional, agrafia este izolată, dar această situație este rară. Scrisul afazicilor cuprinde, de obicei, aceleași anomalii lingvistice ca și limbajul. Există erori gramaticale, ale sintaxei, parafazie, litere sau cuvinte pot fi omise iar greșelile de ortografie sunt în mod special frecvente. Copierea este, de obicei, mai puțin afectată, scrierea după dictare este mai evident afectată, iar scrierea spontană cel mai mult. Leziunile de lob parietal, atât ale celui stâng cât și ale celui drept, produc modificări suplimentare nonafazice ale scrisului. Caligrafia este slabă, rândurile pot fi oblice sau se pot intersecta, pot exista margini excesive sau slabă paginație, iar litere sau grupări de litere adecvate pot fragmenta cuvântul. Se întâlnește, frecvent, un număr excesiv de bucle mai ales pentru *m,n* și *l*. Aceste anomalii se pot datora și tulburărilor vizuo-spațiale. În leziunile de lob parietal drept, tulburarea de limbaj scris poate fi localizată în marginea dreaptă a paginii, stânga fiind neglijată.

Cititul

Ca și pentru scriere, tulburările de citire sunt, de obicei, proporționale cu alte aspecte ale afaziei. Există ezitări, substituții de cuvinte, omisiuni și tulburări de înțelegere. Abilitatea de a citi cu voce tare este uneori mai bine păstrată decât abilitatea de a înțelege materialul, dar se poate întâlni și situația inversă. Ocazional, tulburarea de citit – alexia –este disproporționat mai severă decât defectul de înțelegere a limbajului și, rareori, există alexie severă fără alte manifestări de afazie (a se vedea secțiunea despre alexia pură).

Tulburările cognitive nelegate de limbaj

Aceste tulburări pot influența considerabil abilitatea pacientului afazic de a progresa precum și de a beneficia de încercările terapeutice, astfel încât ele trebuie identificate ca atare.

Examinarea pacientului afazic

Un istoric complet trebuie obținut de la pacient în măsura în care afazia o permite. Aceasta oferă o posibilitate excelentă de evaluare a limbajului spontan al pacientului, în special atunci când afazia este atât de ușoară încât nu poate fi decelată decât la examenul clinic și prin investigații afaziologice. Uneori, este esențială obținerea unui istoric de la rude sau persoane apropiate, în special în cazurile foarte ușoare.

Orice tulburare anterioară ca, de exemplu, balbismul sau dificultăți în învățarea scrisului sau cititului trebuie cunoscute. Bazele limbajului trebuie explorate. Care a fost limba maternă? Vorbește limbi străine? A fost un vorbitor fluent sau a prezentat întotdeauna ezitări? Putea citi fluent sau ezitant și laborios? Educația și profesia trebuie, de asemenea, cunoscute. O afazie ușoară poate invalida anumite persoane ca, de exemplu, avocații, pe câtă vreme în alte profesii pacientul poate lucra eficient în ciuda afaziei. Mâna folosită preferențial trebuie cunoscută, ținând cont de faptul că anumite persoane scriu cu dreapta dar o preferă pe cea stângă sau sunt ambidextri pentru alte activități. Trebuie amintită existența în familie a stângacilor. La cei stângaci, la ambidextri sau la cei cu numeroși stângaci în familie, relația dintre afazie și emisfera stângă nu este obligatorie.

O schemă de examinare este dată în tabelul 3.2. Mare parte din aceasta constă din căutarea anomaliilor descrise anterior. Gradul de înțelegere este în mod particular greu de apreciat direct la patul pacientului. Un anumit grad de apreciere se poate obține determinând capacitatea pacientului de a executa corect ordine de complexitate crescută. Astfel, prezentându-i-se mai multe obiecte, i se cere pacientului să execute un ordin anume ca, de exemplu: "închide cartea" (foarte simplu) sau "închide cartea, atinge cana și dă-mi nasturele" (mai complex). Cu acest gen de testare, erorile apar doar când afazia este moderată sau severă și chiar și atunci ele se pot datora unei apraxii sau unei tulburări de memorie. Pentru cazurile ușoare trebuie folosit un test standard ca testul Token. În acest test, eșantioane a două forme diferite (pătrat și cerc), două

dimensiuni diferite (mare şi mic) şi 5 culori diferite sunt aşezate în faţa pacientului căruia i se dă o serie de 36 de ordine de complexitate progresiv crescută ca, de exemplu, "atinge pătratul galben" (simplu) sau "ia cercul galben mare împreună cu pătratul negru mic" (complex). Performanţa este afectată de o uşoară deteriorare intelectuală generalizată. Se obţine un scor cantitativ (număr de răspunsuri corecte) şi testul poate fi repetat după un interval de timp pentru a aprecia ameliorarea sau agravarea.

Clasificarea şi localizarea sindroamelor afazice

Studiile de clasificare şi localizare sunt strâns legate între ele prin aceea că tulburarea de limbaj (sindrom afazic) trebuie definită în mod precis dacă se urmăreşte corelarea ei cu o structură cerebrală bine precizată. În concordanţă cu concepţiile actuale, ideea că leziunile cerebrale bine determinate dau naştere la forme pure de afazie nu se mai poate susţine. Cu toate acestea, se acceptă faptul că sindromul afazic poate fi străs legat de leziuni ale unor arii corticale relativ bine delimitate şi ale conexiunilor acestora.

Actualmente, cea mai larg folosită clasificare a afaziilor este cea propusă de Geschwind (tabelul 3.3). El a clasificat tulburările de limbaj în două grupe principale: cele ce rezultă din leziuni aflate anterior de şanţul Rolandic (central) şi cele provenite din leziuni aflate posterior de acesta. Fiecare din grupe este ulterior subdivizată în:

- afazii anterioare care sunt în mod caracteristic nonfluente (afazia Broca, afemia şi afazia motorie transcorticală);
- afazii posterioare care sunt în mod caracteristic fluente (afazia Wernicke, afazia anomică, afazia senzorială transcorticală, afazia de conducţie şi surditatea verbală).

În plus, termenul de "afazie globală" este folosit pentru a descrie o tulburare severă a tuturor funcţiilor limbajului. Validitatea acestei clasificări bazate pe corelaţii clinico-anatomice a câştigat teren prin studii noi care au arătat o bună corelare între sediul leziunii vizualizate la CT cerebrală şi tipul de afazie.

Afazii anterioare

Afazia Broca (motorie / expresivă)

Aceasta este cea mai comună formă de afazie cu excepţia celei globale. În mod caracteristic, pacientul îşi pierde fluenţa verbală prezentând dizartrie corticală şi agramatism. Limbajul devine telegrafic şi cuvintele de legătură ca articolele, prepoziţiile şi conjuncţiile lipsesc. Înţelegerea verbală a pacientului este adecvată, deşi nu complet normală. Sediul leziunii este cel mai frecvent la piciorul celei de a treia circumvoluţii frontale, dar implică în mod frecvent şi lobul insulei, partea inferioară a ariei motorii şi/sau structuri profunde ca nucleul caudat şi capsula internă. Afazia poate fi însoţită de paralizie facială dreaptă sau hemiplegie, dar de obicei fără tulburări de câmp vizual.

Afemia

Este considerată a fi o formă rară de afazie. Constă în mutism sau dizartrie corticală. Poate exista şi disprozodie care reprezintă o anomalie de ritm şi intonaţie ce dă o nuanţă "străină" limbajului. Pacientul nu face greşeli gramaticale sau ale altor aspecte ale limbajului, inclusiv ale scrisului şi cititului. De obicei este greu de făcut diferenţa între afemie şi afazia Broca pură. O cauză psihogenă trebuie luată în consideraţie atunci când există mutism fără alte caracteristici ale afaziei (de exemplu, fără tulburări de înţelegere, ale scrisului şi cititului).

Tabelul 3.2. **Examinarea pacientului afazic**

Istoric: obţinut complet, inclusiv de la familie/prieteni (esenţial dacă afazia este pronunţată)

Limbajul spontan: de evaluat în conversaţie, dacă aceasta este posibilă; de menţionat pronunţia şi ritmul, ezitările şi dficultăţile în găsirea cuvintelor, substituirile, erorile gramaticale, parafazia şi neologismele

Examinarea capacităţii pacientului de:

1. Denumire a obiectelor – se notează frecvenţa/natura erorilor (standard prezentarea este vizuală dar şi auditivă sau tactilă dacă există posibilitatea de agnozie); se folosesc fotografii clare sau obiecte tridimensionale; se cere pacientului să indice la ce foloseşte obiectul prin cuvinte sau gesturi pentru a stabili dacă el este recunoscut
2. Enumerare a seriilor (de exemplu zilele săptămânii, lunile anului) înainte şi înapoi – erorile tinzând să apară mai ales în seria inversă
3. Evocare a cuvintelor prin enunţarea a cât mai multe cuvinte cu anumite caracteristici (de exemplu care încep cu litera "c" sau nume de oraşe) într-o unitate de timp, de exemplu 1 minut
4. Repetare a unor propoziţii de complexitate variată
5. Scriere a numelui, a adresei şi a unor propoziţii spontane sau la dictare – de observat erorile de ortografie, omisiunea de cuvinte, caligrafia
6. Citire a unor pasaje în proză – de observat natura şi frecvenţa erorilor; să execute un ordin scris ca, de exemplu, "închide ochii"

Înţelegere: se cere pacientului să arate obiecte denumite şi să execute ordine (a se vedea textul)

Alte abilităţi cognitive ca, de exemplu, abilităţile vizuo-spaţiale, praxia sau memoria trebuie să fie examinate cel puţin sumar

Examinarea obiectivă a altor aspecte ale tulburărilor neurologice (în special tulburări de câmp vizual, hemipareză şi tulburări senzitive lateralizate) este foarte importantă deoarece afazia este frecvent asociată cu alte semne de leziune a emisferei stângi

Tabelul 3.3. **Clasificarea Geschwind a sindroamelor afazice**

- Afazii anterioare (nonfluente)
  - Afazia Broca
  - Afemia
  - Afazia motorie transcorticală
- Afazii posterioare (fluente)
  - Afazia Wernicke
  - Afazia anomică
  - Afazia senzorială transcorticală
  - Afazia de conducţie
  - Surditatea verbală
- Afazia globală
- Tulburări legate strâns de afazie
  - Alexia pură
  - Agrafia pură
  - Alexia cu agrafie
  - Anomia culorilor
  - Acalculia

Afazia motorie transcorticală

Reprezintă o formă rară de afazie ce se aseamănă cu afazia Broca prin aceea că există o scădere evidentă a fluenţei verbale, fără o tulburare gravă a înţelegerii. Diferă de afazia Broca prin aceea că repetiţia verbală este mult mai puţin afectată. S-a presupus că provine din izolarea ariei Broca de restul lobului frontal.

Afazii posterioare

Afazia Wernicke (senzorială / receptivă)

Este caracterizată printr-o evidentă scădere a posibilităţii de înţelegere a limbajului. În mod obişnuit, pacientul are un limbaj fluent cu marcată logoree sau o vorbire rapidă cu numeroase parafazii. Pot apărea neologisme şi jargonafazie. Cititul şi scrisul sunt în mod obişnuit afectate. Leziunea se găseşte de obicei în partea posterioară a girusului temporal superior. Afazia este în mod frecvent însoţită de hemianopsie dreaptă şi tulburări somato-sensitive drepte, fără hemipareză.

Afazia nominală (amnestică / anomică)

Principala caracteristică a acestei tulburări este imposibilitatea de a găsi denumirea corectă a obiectelor, culorilor, literelor şi numerelor. Erorile de denumire sunt de trei mari categorii: circumlocuţiuni (exemplu: foloseşte "în uşă" în loc de "cheie"), erori fonemice şi erori semantice. Limbajul spontan este fluent, deşi există dificultăţi frecvente în găsirea cuvintelor. Nu există tulburări de înţelegere. Cea mai frecventă localizare a leziunii este în regiunea girusului temporal postero-superior ce mărgineşte girusul angular a cărei implicare poate adăuga alte tulburări ca, de exemplu, ale scrisului şi cititului. Tulburarea anomică poate proveni şi din lezarea altor regiuni cerebrale şi se admite în general că afazia nominală nu are valoare localizatorie certă.

Afazia senzorială transcorticală (izolarea ariei limbajului)

În această tulburare, spre deosebire de afazia motorie transcorticală, există un deficit important de înţelegere atît a limbajului vorbit cât şi a celui scris. Cu toate acestea, pacientul poate repeta fără dificultate cuvinte izolate şi propoziţii. Limbajul spontan are caracteristicile afaziei fluente şi pacientul prezintă, frecvent, ecolalie evidentă. Nu poate denumi obiectele ce îi sunt arătate şi nu poate scrie după dictare. Leziunea este de obicei localizată în zona posterioară a ariei temporo-parietale.

Afazia de conducţie

Se caracterizează printr-o dificultate frapantă în repetarea cuvintelor şi a frazelor. Limbajul este de obicei fluent, deşi evident marcat de existenţa a numeroase parafazii. Înţelegerea verbală este bună. Leziunile asociate afaziei de conducţie implică regiunea perisylviană, incluzând fasciculul arcuat care face legătura dintre aria Wernicke şi aria Broca.

Surditatea verbală pură

Această tulburare rară se caracterizează prin inabilitatea de a înţelege limbajul vorbit sau de a-l repeta, deşi nu există defecte auditive primare. Cu toate acestea, pacientul poate înţelege materialele scrise şi este capabil să scrie. Leziunea cerebrală afectează aria auditivă primară din fiecare emisferă sau aria auditivă primară stângă împreună cu fibrele de legătură cu cea din dreapta.

Afazia globală (centrală)

Multe afazii moderat-severe nu pot fi uşor încadrate în forma Broca sau Wernicke. Ele au tulburări expresive caracteristice afaziei Broca combinate cu tulburări de înţelegere din afazia Wernicke, fără disproporţii între cele două. Când afazia este severă, limbajul se poate limita la sunete nearticulate sau pronunţări repetate. Există aproape întotdeauna o importantă tulburare de înţelegere şi imposibilitatea de a citi sau de a scrie. Aceasta este situaţia caracteristică după infarctul în teritoriul irigat de artera cerebrală medie stângă, astfel încât există implicarea atât a ariei a cărei afectare duce la afazia Broca cât şi a celei răspunzătoare de afazia Wernicke. Afazia este de obicei însoţită de hemiplegie dreaptă cu anestezie şi frecvent cu hemianopsie homonimă. Prognosticul pentru recuperare este rezervat.

Limbajul şi nucleii subcorticali

În ultimii ani s-au adunat dovezi ce arată că leziuni ale structurilor subcorticale pot duce la afazie. Aceste dovezi provin în primul rând din analizarea pacienţilor cu hemoragii subcorticale, din observarea tulburărilor de limbaj apărute consecutiv chirurgiei stereotaxice şi din studiul electrostimulării diferiţilor nuclei subcorticali.

Talamusul

Afazia consecutivă hemoragiei sau infarctului talamic pare a fi asemănătoare afaziei motorii transcorticale. Există o importantă lateralizare stângă, dar afazia apare doar într-un număr limitat de cazuri. O explicaţie ar fi aceea că afazia nu are legătură cu distrugerea unui anume nucleu, ci depinde de lezarea unui anumit grup nuclear; când acest fapt are loc, tulburarea poate fi de lungă durată. Informaţia provenită din observaţii făcute în timpul chirurgiei stereotaxice sugerează că lezarea nucleului ventrolateral stâng poate avea importanţă în generarea unor tulburări atât receptive cât şi expresive. Tulburările expresive includ modificări ale fluenţei, ezitări sau blocarea limbajului precum şi elemente anomice.

Ganglionii bazali

S-au raportat cazuri de afazie şi după infarctul ganglionilor bazali din emisfera dominantă. Tiparul tulburărilor apărute după infarctul în nucleii caudat şi/sau lenticular nu a fost încă stabilit, dar câteva cazuri au prezentat caracteristici ale afaziei Broca combinate cu trăsături ale afaziei transcorticale sau nominale. Chirurgia stereotaxică a globului palid poate fi urmată de o scădere a acurateţei şi complexităţii formulării şi exprimării; poate exista totodată şi o scădere a fluenţei limbajului cu un anume grad de tulburare a cititului şi înţelegerii.

Tulburări corelate cu afazia

Un număr de tulburări, unele rare, sunt de obicei considerate ca fiind trăsături corespunzătoare lezării părţii posterioare a emisferei stângi. Ele sunt corelate cu afazia atât datorită unui mecanism neuropsihic subzistent comun cât şi unei strânse legături între substraturile lor anatomice.

Alexia cu agrafie

Leziunea cerebrală corespunzătoare include girusul angular stâng. Alexia este severă, astfel încât doar câte un cuvânt ocazional poate fi citit şi pacientul face numeroase greşeli în identificarea literelor izolate. Abilitatea de a citi numere şi note muzicale este uneori păstrată. Identificarea literelor nu este facilitată de urmărirea lor cu degetul, ceea ce reprezintă o diferenţă între alexia cu agrafie şi alexia pură. Citirea pe litere este îngreunată şi pacientul are mari dificultăţi în identificarea cuvintelor enunţate literă cu literă. Agrafia, de obicei, este asemănătoare alexiei, astfel încât, pacientul poate fi chiar incapabil de a scrie litere izolate atât spontan cât şi la comandă. Copierea este mai puţin afectată, dar nu este normală.

Alexia pură (cecitatea verbală pură)

Acest sindrom este considerat a se datora patologiei căii de legătură dintre cortexul vizual primar şi girusul angular stâng, care este de primă importanţă pentru citit, astfel încât se produce o deconectare a celor două structuri. Caracteristicile alexiei sunt aceleaşi ca în alexia cu agrafie, cu excepţia faptului că literele pot fi în mod obişnuit recunoscute dacă sunt în relief şi pipăite cu degetele (deci folosind informaţie somatosenzorială în locul celei vizuale); într-adevăr, folosind această metodă se pot recunoaşte cuvinte întregi sau chiar fraze. Abilitatea de a citi numere sau note muzicale poate sau nu să fie păstrată. Enunţarea cuvintelor pe litere sau recunoaşterea cuvintelor astfel enunţate este nemodificată. În mod similar, scrisul este normal, cu excepţia acelor greşeli datorate inabilităţii pacientului de a citi ceea ce a scris. Mulţi pacienţi au şi hemianopsie homonimă laterală dreaptă iar unii au şi anomia culorilor. Dislexia de dezvoltare reprezintă acea condiţie patologică în care abilitatea de a citi este mult întârziată în comparaţie cu alte aspecte ale dezvoltării intelectuale. Este descoperită în mod obişnuit în copilărie sau în adolescenţa timpurie. Unii copii cu retard pentru citit au şi retard mental, unii au deficienţe vizuale şi auditive încă nedepistate, unii au suferinţe cerebrale, unii au tulburări emoţionale, iar alţii nu au motivaţia necesară învăţării sau au fost greşit educaţi. O mică proporţie (mai mulţi băieţi decât fete) au dislexie de dezvoltare idiopatică, pentru care nu se poate identifica nici o cauză. Aceştia au un coeficient de inteligenţă ridicat sau normal, în ciuda inabilităţii de a citi şi, chiar dacă abilitatea de a citi devine adecvată cu vârsta, ei pot prezenta în continuare dificultăţi în pronunţie.

Anomia culorilor

Aceasta reprezintă o tulburare bizară în care pacienţii nu denumesc corect culorile şi fac greşeli în a arăta culoarea indicată, deşi potrivesc normal culorile şi au o vedere colorată normală dovedită cu planşele pseudoizocromatice Ishihara. Ocazional, prezintă şi agnozie vizuală, dar acalculia este prezentă în mod obişnuit.

Sindromul de alexie pură şi/sau anomia culorilor se datoresc în mod obişnuit ocluziei arterei cerebrale posterioare stângi ce produce infarctarea lobului occipital stâng şi a spleniumului corpului calos. Ea poate fi indusă uneori de un gliom al spleniumului ce se întinde către lobul occipital stâng, caz în care se însoţeşte şi de amnezie severă.

Agrafia pură (motorie)

Agrafia, mai mult sau mai puţin contaminată de alte caracteristici ale afaziei, a fost prezentată ca o manifestare a leziunii regiunii parasagitale a lobului parietal stâng. După lezarea girusului supramarginal stâng, poate apărea agrafie ca parte a sindromului Gerstmann. A fost prezentată şi ca o consecinţă a leziunii părţii posterioare a girusului mijlociu (al doilea) frontal stâng, imediat anterior de reprezentarea corticală motorie a mâinii drepte.

Sindromul Gerstmann

Aceasta constă în agnozie digitală, dezorientare dreapta/stânga, agrafie şi acalculie. În agnozia digitală, pacienţii nu îşi pot denumi propriile degete sau pe cele ale altor persoane. Nu este obligatorie existenţa unei dizabilităţi motorii a mâinii. În cazurile uşoare nu sunt incluse policele şi degetul mic. Cazurile severe nu numai că implică toate degetele unei mâini şi ambele degete mari, dar fac ca pacientul să nu mai poată denumi sau identifica degetele de la picioare sau alte părţi ale corpului. Această tulburare este în mod aproape invariabil bilaterală şi se datorează leziunii emisferei stângi ce include şi girusul supramarginal. Dezorientarea dreapta/stânga se aplică părţilor corporale (ale pacientului sau ale altor persoane) în mai mare măsură decât pentru obiectele aflate în spaţiul extracorporal. Semnificaţia patologică a sindromului Gerstmann nu este clară pentru că trăsăturile sale pot fi găsite în combinaţii multiple, cu sau fără alte tulburări ca, de exemplu, apraxie constructivă, afazie sau alexie. Se poate afirma că sindromul izolat sau complet este rar întâlnit.

Acalculia

Scăderea abilităţii de a face calcule se poate datora unor cauze multiple. Este un semn comun şi precoce de scădere a memoriei, ca în demenţă, pentru că uitarea rezultatelor intermediare interferă cu calculul. La rândul ei, afazia poate interfera cu abilitatea de a calcula pentru că pacientul nu înţelege exact ceea ce i se cere sau nu poate exprima rezultatele calculului. Acalculia asimbolică este o tulburare de calcul datorată inabilităţii de a aprecia semnificaţia semnelor digitale sau a altor simboluri folosite în aritmetică (ca, de exemplu, × sau +). Această formă de acalculie este strâns legată de afazie, dar poate exista şi în absenţa oricărei manifestări a acesteia. Anaritmia este o tulburare primară a abilităţii de a calcula, deşi semnificaţia semnelor şi a simbolurilor este înţeleasă. Anaritmia şi acalculia asimbolică apar în mod obişnuit în leziunea cortexului extrastriat al lobului occipital stâng. Acalculia spaţială poate proveni din leziunea oricărui lob parietal şi produce dificultăţi în special pentru calculele scrise. Această tulburare este secundară imposibilităţii de a organiza componentele spaţiale implicate în calcul. Anumite cifre sau coloane sunt ignorate sau sunt poziţionate incorect, iar direcţiile verticale şi orizontale pot fi interschimbate cu inevitabilă confuzie.

Apraxia

Este definită ca fiind acea condiţie în care există un grad important de modificare a mişcărilor active segmentare, ce nu poate fi atribuită scăderii de forţă musculară, tulburărilor de coordonare sau tulburărilor senzitive şi nici nu poate fi atribuită unei afazii senzitive. Mişcări învăţate sunt executate incorect. S-a

descris un număr relativ mare de apraxii. Aici se vor lua în discuţie doar apraxia ideatorie, cea ideomotorie şi cea constructivă. Apraxia bucofacială a fost menţionată la capitolul afaziilor, iar apraxia de îmbrăcare va fi menţionată la capitolul tulburărilor de percepţie corporală.

Apraxia ideomotorie

Apraxia ideomotorie este un defect de mimare a acţiunilor, de a imita cum pot fi folosite o unealtă sau un obiect şi de a face gesturi simbolice. Performanţa este îmbunătăţită atunci când chiar se foloseşte o unealtă sau un obiect real pentru a-i demonstra modul de folosire, dar chiar şi atunci secvenţa mişcărilor şi orientarea spaţială pot fi anormale. Astfel, pacientul poate avea mari greutăţi, de exemplu, în a demonstra acţiunea de rămas bun, în a mima acţiunea de a tăia cu foarfeca, sau în a executa acţiunea secvenţială de împăturire a unei bucăţi de hârtie, de a o pune într-un plic, de a lipi plicul şi de a-l timbra. Tulburarea se datorează aproape în exclusivitate patologiei de emisferă stângă posterioară, iar mulţi dintre pacienţii apraxici sunt şi afazici. Apraxia se poate limita la membrele stângi dacă sunt lezate fibrele transcaloase ce merg către emisfera dreaptă. Heilman a sugerat că această tulburare apare atunci când patologia cerebrală distruge engramele motorii sau când întrerupe căile dintre localizarea acestor engrame şi cortexul motor ce controlează membrul afectat. El a mai sugerat că engramele motorii sunt localizate exclusiv în emisfera stângă la unele persoane şi bilateral la altele (dar foarte rar, dacă nu chiar niciodată, în mod exclusiv în emisfera dreaptă la dreptaci). Aceasta poate explica de ce apraxia nu apare la fel de frecvent ca afazia în cazurile de leziuni ale emisferei stângi, chiar dacă apare rar la dreptaci cu leziune în emisfera dreaptă.

Apraxia ideatorie

Apraxia ideatorie este mai severă prin aceea că folosirea obiectelor sau uneltelor este accentuat tulburată, dar probabil că ea nu diferă calitativ de apraxia ideomotorie. Mulţi dintre pacienţii consideraţi a avea apraxie ideatorie au şi o deteriorare intelectuală generalizată.

Apraxia constructivă

Apraxia constructivă se manifestă în acţiunea de a construi, aranja şi desena. Există dificultăţi în asamblarea părţilor pentru a forma un întreg atunci când este implicată o componentă spaţială. Pacienţii se pot plânge de simptomele apraxiei constructive. Aceştia nu mai sunt capabili de a îndeplini acţiuni ca asamblarea unui dispozitiv casnic, mici reparaţii uzuale sau de a aşeza masa. Cel mai frecvent, tulburarea este demonstrată numai prin examenul clinic. Desenatul spontan şi prin copiere este tulburat (fig.3.4). Pacienţii sunt incapabili de a copia desene simple folosind beţişoare. Desenul are tendinţa de a fi mai mic decât modelul şi poate fi înghesuit în colţul unei pagini. Liniile sunt unduite, nu se unesc şi se pot suprapune modelului. Există tendinţa de a face oblice liniile orizontale sau verticale. O dimensiune a obiectului poate fi mărită, şi părţi mari pot fi omise, mai ales la pacienţii cu lezare de emisferă dreaptă care îşi ignoră partea stângă (neglijarea hemispaţiului stâng - vezi mai jos şi fig. 3.5). Există o lipsă generală a perspectivei şi apare, de asemenea, inversarea în oglindă. Încercarea de a copia aranjamente cu beţişoare duce la modificări asemănătoare iar examinarea neuropsihologică a desenului şi a asamblării obiectelor testate cu ajutorul scalei Wechsler sunt modificate.

Spre deosebire de apraxia ideomotorie, apraxia constructivă poate proveni din leziuni atât ale emisferei drepte cât şi ale celei stângi. Leziunea emisferei drepte este, de obicei, situată la joncţiunea parieto-temporo-occipitală şi poate provoca, de asemenea, neglijarea vizuo-spaţială în hemicâmpul stâng, o tendinţă de a ignora partea stângă a corpului şi, uneori, apraxie de îmbrăcare. Leziunea localizată în emisfera stângă are tendinţa de a fi mai difuz distribuită în partea posterioară a emisferei. Au existat multe încercări de a demonstra că apraxia constructivă prin leziune dreaptă se datorează în mod principal unui defect vizuo-spaţial şi că cea din stânga este, în primul rând o tulburare de execuţie, apropiată apraxiei ideomotorii. Cu toate acestea, această diferenţă nu a fost încă stabilită.

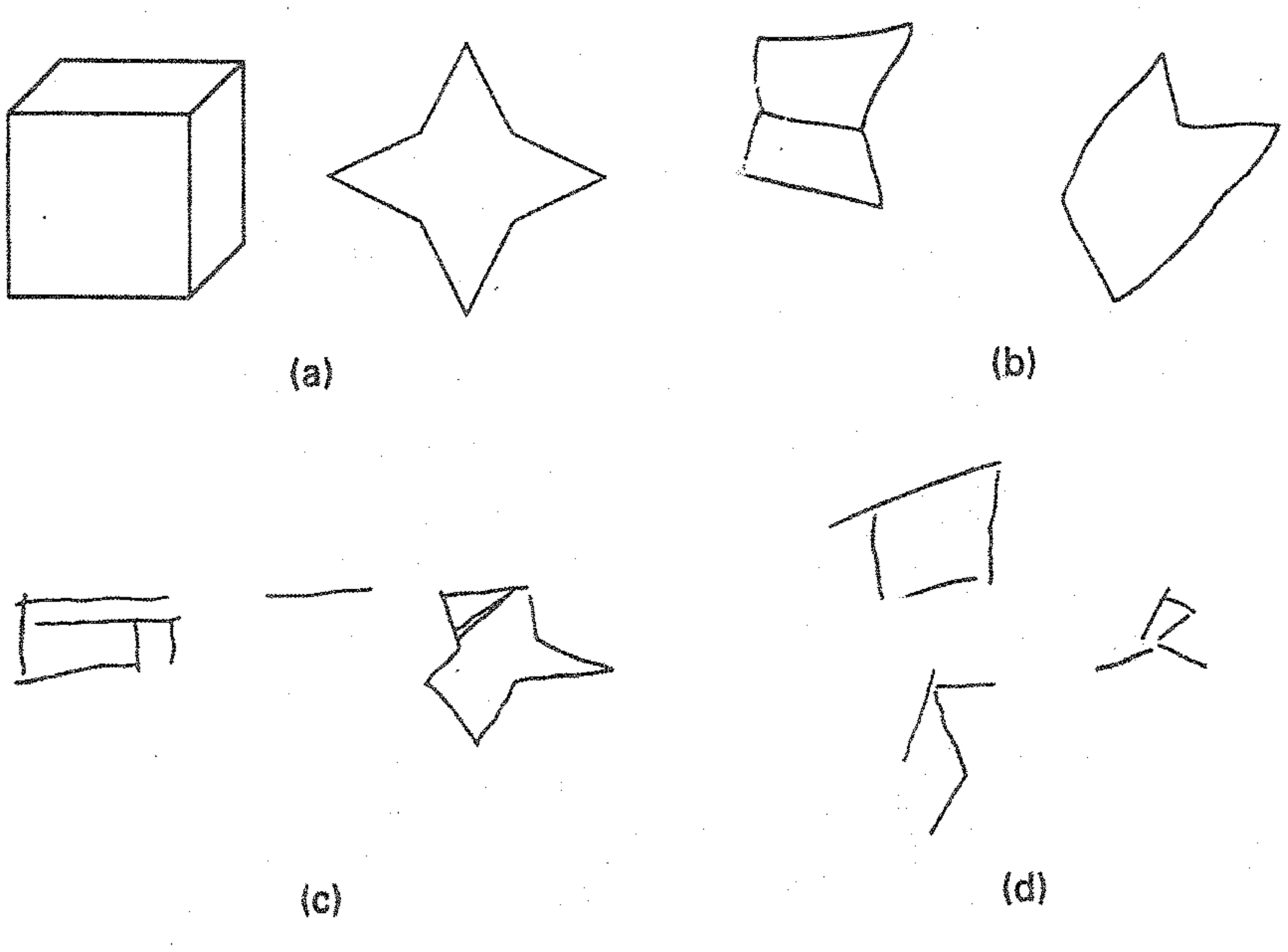


Fig. 3.4. Tulburări ale desenului. Încercările a trei pacienţi de a copia după model (*a*) un cub şi o stea: (*b*) cu leziuni bilaterale posterioare, având apraxie severă pentru scris, ideomotorie şi constructivă; (*c*) cu demenţă de tip Alzheimer în fază precoce, având apraxie constructivă, celelalte praxii fiind bine conservate; (*d*) cu atrofie parietală dreaptă focală, având apraxie constructivă severă şi tulburări vizuospaţiale.

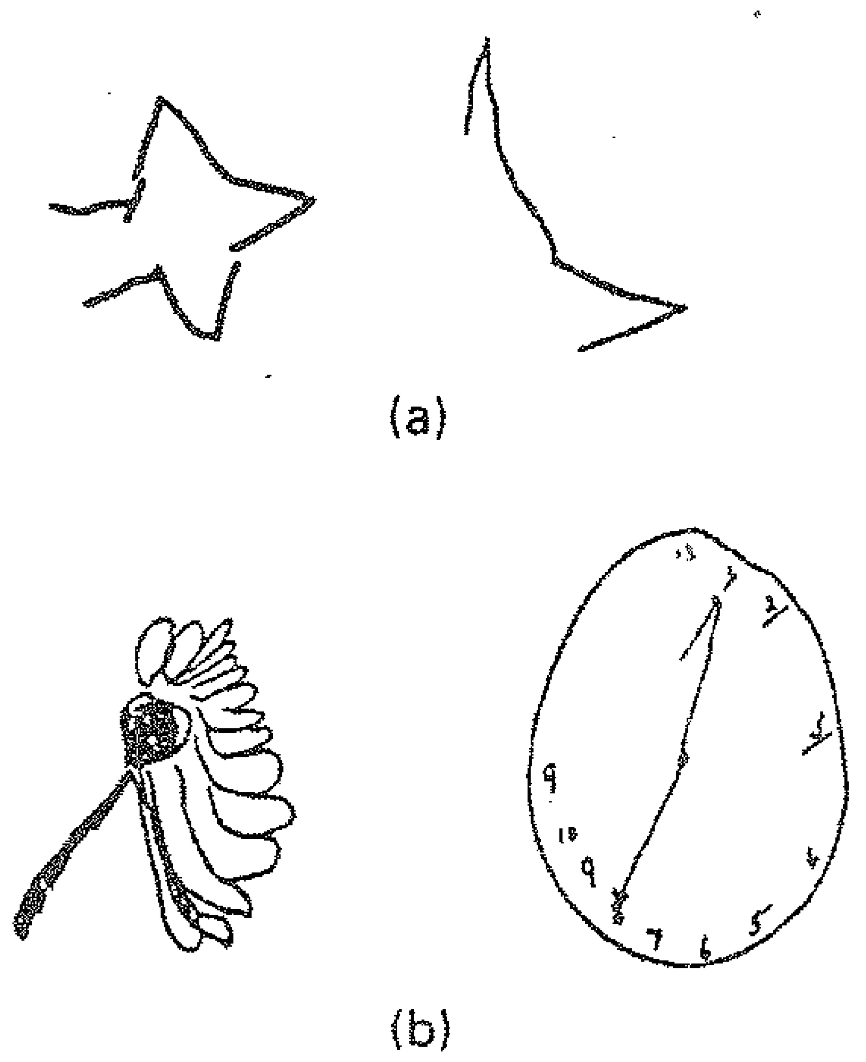


Fig. 3.5. Neglijare (ignorare) unilaterală. Exemple de desene ale unor pacienţi cu patologie de emisferă dreaptă şi neglijare vizuo-spaţială stângă: *a* - copii ale unor stele cu cinci colţuri ; *b* - desen liber după o floare şi după cadranul unui ceas.

Tulburări ale percepţiei vizuale, spaţiale şi ale schemei corporale

Aceste tulburări se datorează lezării cortexului de la nivelul ariei de joncţiune parieto-temporo-occipitală a emisferei drepte sau bilaterale şi doar foarte rar prin lezarea unilaterală a emisferei stângi (agnozie digitală şi dezorientare dreapta-stânga, ca părţi ale sindromului Gerstmann).

Tulburări ale percepţiei vizuo-spaţiale şi ale explorării spaţiului

Importanţa "dominanţei" emisferei drepte în controlul comportamentului legat de percepţia vizuo-spaţială şi al explorării spaţiului se aseamănă cu cea a emisferei stângi în relaţie cu limbajul. Vederea este un simţ bine dezvoltat al omului, simţ care este mult folosit în explorarea spaţiului înconjurător şi nu este surprinzător că tulburările spaţiale sunt îndeaproape corelate cu tulburările vizuale, mai ales ale controlului mişcărilor globilor oculari şi ale atenţiei.

Neglijarea vizuo-spaţială unilaterală

Ea este o ignorare sau o imposibilitate de a lua în seamă o jumătate a spaţiului exterior, aproape în mod constant cea stângă. Pacienţii au tendinţa de coliziune cu obiecte situate în stânga şi au o marcată preferinţă de a coti către dreapta şi nu către stânga astfel încât se pot rătăci pe drumul dintre un loc către altul. Ei au tendinţa de a neglija partea stângă atunci când copiază sau fac desene libere (fig. 3.5), deşi partea dreaptă poate fi desenată foarte bine. Scrisul poate fi înghesuit către dreapta, partea stângă a paginii rămânând nescrisă. Ei pot avea mari dificultăţi în a citi, deoarece neglijează partea stângă a rândurilor sau a cuvintelor. Tulburarea este asociată, de obicei, cu hemianopsie stângă şi cu tulburări de sensibilitate în hemicorpul stâng. Nici unul dintre aceste deficite nu poate fi răspunzător în întregime de neglijarea unilaterală şi mulţi pacienţi care au una din aceste tulburări sau pe amândouă nu au şi neglijarea hemispaţiului. Pacienţii pot fi conştienţi de tulburare, dar incapabili de a o corecta. Lezarea lobului parietal inferior drept pare a reprezenta substratul anatomic cel mai obişnuit. O tulburare de atenţie în partea stângă, ce poate merge până la neglijarea spaţiului, a fost, de asemenea, descrisă la pacienţi cu patologie limitată la lobul frontal drept. Atunci când apare neglijare spaţială dreaptă, asociată unei leziuni parietale stângi, aceasta este numai într-o formă uşoară şi se recuperează rapid. Neglijarea poate să apară şi în vizualizarea ambientală. De exemplu, când o piaţă este descrisă cum este văzută dintr-un unghi, clădirile din partea stângă pot fi omise; aceleaşi clădiri sunt incluse în descrierea imaginii dintr-un unghi opus, atunci când ele vor fi deci în partea dreaptă.

Nu toţi pacienţii cu neglijare spaţială prezintă toate simptomele şi poate că neglijarea spaţială ar trebui supusă unei clasificări gnoseologice asemănătoare cu cea folosită pentru afazii.

Apraxia privirii

Aceasta este o inabilitate de a fixa ochii în direcţia unui obiect care apare în câmpul vizual, în absenţa paraliziilor de oculomotricitate, atât mişcările globilor oculari cât şi reflexele oculocefalogire fiind normale. Apraxia privirii este, de obicei, asociată cu leziuni biparietale, şi cei mai mulţi pacienţi au dezorientare vizuală.

Dezorientarea vizuală

Aşa cum a fost descrisă de Holmes, dezorientarea vizuală este o inabilitate de orientare către şi de localizare a obiectelor în spaţiu, folosindu-se numai văzul, deşi acuitatea vizuală şi câmpul vizual sunt nemodificate. Ea este, de obicei, asociată cu apraxia privirii şi lezarea ambilor lobi parietali . Aprecierea distanţelor, lungimii şi a dimensiunilor este greşită. Tatonările prin pipăit şi imposibilitatea bolnavilor de a fixa un obiect dau impresia că sunt orbi, dar ei pot recunoaşte corect obiectele şi pot indica în mod corect sursa sunetului.

Sindromul Balint

Acesta constă într-o combinaţie de apraxie a privirii şi dezorientare vizuală cu simultanagnozie, situaţie în care atenţia vizuală este limitată numai la un singur stimul dintr-o ambianţă complexă. Pacienţii cu sindrom Balint au o inabilitate vizuală severă, astfel încât ei pot fi consideraţi aproape orbi. Leziunea corespunde, de obicei, unui infarct biparietal secundar unei ischemii în teritoriul vertebro-bazilar sau în teritoriul de frontieră între circulaţia vertebro-bazilară şi carotidiană.

Memoria topografică redusă sau dezorientarea topografică

Aceasta se datorează, de obicei, leziunii cerebrale bilaterale, care nu poate fi restrânsă la cortexul parietal. Pacienţii au incapacitatea de a-şi aminti sau de a descrie trasee ce le pot fi foarte familiare. De exemplu, ei se pot rătăci în propriile lor case sau în sate unde şi-au petrecut întreaga existenţă. Tulburarea este asociată, de obicei, cu alte trăsături ale modificărilor cognitive, dar ocazional pot exista în mod izolat, situaţie care se datorează unei leziuni restrânse la cortexul parietal posterior şi occipital drept. O

astfel de leziune unilaterală poate provoca tulburări uşoare ale relaţiilor topografice, ducând, de exemplu, la imposibilitatea bolnavului de a se orienta corect după o hartă, dar cu păstrarea abilităţii de a găsi şi de a descrie trasee. În anumite cazuri, imposibilitatea de a găsi trasee este parte dintr-o tulburare agnostică, astfel încât pacientul nu mai recunoaşte aspectele caracteristice ale peisajului şi nu le mai poate folosi pentru a se ghida. Aceasta se asociază, de obicei, cu prosopagnozia.

Tulburări ale percepţiei vizuale

Studii de laborator sugerează că pacienţii cu leziune de emisferă dreaptă posterioară au mai multe dificultăţi cu discriminarea vizuală complexă decât cei cu leziuni similare ale emisferei stângi. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor cu tulburări de percepţie vizuală identificabilă clinic au fie leziuni focale în ambele emisfere fie leziuni difuze.

Agnozia vizuală

Agnozia vizuală este imposibilitatea de a identifica obiectele numai prin văz, deşi acuitatea vizuală şi funcţia corticală există, iar pacientul este capabil de a recunoaşte obiectele în cauză prin alte modalităţi senzoriale ca pipăitul sau auzul. Imposibilitatea recunoaşterii constă într-o anomie care poate fi luată drept afazie. Cu toate acestea, caracteristicile imposibilităţii de denumire în agnozia vizuală sunt diferite de cele din afazie. Anomia se limitează la obiectele prezentate vizual, erorile sunt în mod frecvent mai degrabă bizare decât confuzii semantice sau fonetice, aşa cum se întâmplă în afazie, iar modul de folosire a obiectelor nu poate fi descris prin cuvinte sau mimat. Mai mult, pacientul greşeşte în mod frecvent în a indica obiectul numit. În viaţa de zi cu zi, tulburarea de recunoaştere din agnozia vizuală duce la comportament anormal, ca, de exemplu, de a pune în ceai gem în loc de zahăr.

Această descriere a agnoziei vizuale corespunde agnoziei vizuale "aperceptive" – o imposibilitate de a percepe obiectele sau de a le recunoaşte, ce se restrânge la percepţia vizuală. Ea este diferită de afazia optică, care este o tulburare anomică tipică, dar care se limitează la imposibilitatea de a denumi obiectele prezentate vizual, cu păstrarea posibilităţii de a le recunoaşte. Afazia optică se datorează unei patologii localizate în partea posterioară a emisferei stângi şi tinde a fi asociată cu hemianopsie omonimă dreaptă, alexie şi anomia culorilor.

Tulburările de percepţie vizuală detectabile prin metode de laborator se asociază cu patologia focală a emisferei drepte, posterior. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor cu agnozie vizuală au fie patologie de emisferă stângă posterioară cu hemianopsie homonimă dreaptă şi alte semne ale unui sindrom de deconectare posterioară (alexie cu anomia culorilor), fie patologie bilaterală. S-a descris, de asemenea, o agnozie vizuală "asociativă". În acest caz, tulburarea depăşeşte imposibilitatea recunoşterii obiectelor la prezentarea vizuală, până la o stare în care există o pierdere a recunoaşterii sau a semnificaţiei obiectelor, asemănătoare unei tulburări a memoriei semantice (a se vedea mai jos).

Prosopagnozia

Prosopagnozia reprezintă imposibilitatea de a recunoşte persoane după fizionomia acestora sau după fotografii. Această tulburare este rară. Ea poate fi atât de severă, încât chiar rudele sau persoanele apropiate nu pot fi recunoscute până când nu vorbesc sau până când un anumit obiect de îmbrăcăminte al acestora nu este văzut. Tulburarea poate fi foarte invalidantă. La mulţi pacienţi cu prosopagnozie leziunea este localizată, mai mult sau mai puţin simetric, în lobul temporal posterior şi în lobul parietal inferior al ambelor emisfere, mai ales ventromedial şi, de obicei, este posibil de demonstrat hemianopsia homonimă bilaterală. Cu toate acestea, există dovezi importante că emisfera dreaptă are un rol major în procesarea informaţiilor despre fizionomie şi prin intermediul RMN şi al tomografiei cu emisie de pozitroni a devenit clar că prosopagnozia poate fi asociată cu o patologie limitată la regiunea occipito-temporală dreaptă (nu şi stângă).

Tulburări ale percepţiei corporale

Tulburările percepţiei corporale, cu excepţia sindromului Gerstmann, afectează predominant membrele stângi, aşa după cum neglijarea vizuo-spaţială este un fenomen predominant stâng.

Hemiasomatognozia

Aceasta este o pierdere a aprecierii unei părţi a corpului, de obicei partea stângă, ce provine din tulburări de funcţionare ale lobului parietal contralateral. Pacienţii se pot plânge în mod spontan că o parte a corpului sau un membru nu mai este perceput ca fiind la locul lui sau că le-ar aparţine. Acest simptom este de obicei de durată scurtă şi se datorează epilepsiei, migrenei sau unui atac ischemic tranzitor. Atunci când există o leziune permanentă aceasta este de obicei situată în regiunea parieto-temporo-occipitală dreaptă.

Neglijarea

Neglijarea unei părţi a corpului este o tulburare mai puţin tranzitorie. În forma sa cea mai completă, apare ca o aproape totală nerecunoaştere şi, ocazional, chiar ca o totală negare a existenţei unei părţi a corpului. Afectează aproape invariabil partea stângă şi se datorează unei leziuni extinse a emisferei drepte cu confuzie supraadăugată. Această tulburare este, de obicei, asociată cu hemiplegie. Poate exista anozognozie, care reprezintă negarea paraliziei ce afectează membrul afectat. Pacienţii pot fi convinşi că îşi pot mişca normal membrele paralizate şi par chiar a crede că şi pot demonstra acest lucru. Lipsa de apreciere este un factor ce face ca recuperarea unor pacienţi cu hemiplegie stângă să fie foarte dificilă. Pierderea somatosenzitivă severă, hemianopsia, apraxia constructivă şi de îmbrăcare şi neglijarea vizuo-spaţială unilaterală sunt frecvent asociate cu neglijare somatică unilaterală şi anozognozie.

Apraxia de îmbrăcare

Aceasta este o tulburare severă şi bizară a abilităţii bolnavului de a se îmbrăca. Cel mai frecvent apare în leziuni parietale drepte. Mulţi pacienţi au şi apraxie constructivă, neglijare vizuală spaţială stângă şi hemiasomatognozie stângă. Pacienţii au mari dificultăţi în a potrivi obiectele de îmbrăcăminte la propriile părţi corporale. Nu este numai o dezorientare dreapta/stânga şi faţă/spate. Există şi o mare nesiguranţă în a aprecia unde şi cu ce se potriveşte articolul de îmbrăcăminte: de exemplu, pacientul poate încerca să tragă mânecile cămăşii pe membrele inferioare sau să tragă pantalonii peste cap.

Leziuni de lob frontal

Leziunea de lob frontal produce în mod clasic o combinaţie de schimbare a personalităţii cu deteriorare intelectuală. Cu toate acestea, nu este neobişnuit ca leziuni extinse să fie prezente în lipsa unor semne sau simptome decelabile şi acesta este motivul pentru care tumori frontale ce cresc lent pot rămâne mute până când ating dimensiuni considerabile. Tulburări ale dispoziţiei şi caracterului includ euforia, impulsivitatea şi revolta cu aparent scăzută anxietate şi fără preocupare pentru consecinţele propriilor acţiuni. Astfel de dezinhibiţii pot să apară fără nici o altă dovadă a unor tulburări cognitive. Pacientul poate fi pe deplin conştient de propria dezinhibiţie şi cu toate acestea nu este capabil să şi-o controleze. Prin contrast, tulburarea de personalitate poate induce un status asemănător depresiei, cu scăderea iniţiativei şi a spontaneităţii.

Deteriorarea cognitivă este dificil de caracterizat, în special paraclinic. Pare a exista o abilitate scăzută pentru gândirea abstractă şi pentru planificarea comportamentului, luând în considerare experienţe trecute şi consecinţe viitoare. Perseverarea, de mai multe tipuri, este frecventă. Pacienţii pot fi foarte distraţi şi în imposibilitate de a se concentra sau de a-şi păstra atenţia asupra unei probleme mai mult timp. Aceasta produce o interferenţă aparentă cu memoria. Cu toate acestea, leziunea frontală nu produce amnezie în sensul strict, exceptând probabil leziunea de cortex cingulat bilateral. Pacienţii cu meningioame frontale mari pot fi dezorientaţi, hipokinetici şi apatici; ei au de obicei şi o presiune intracraniană crescută pe lângă leziunea care se extinde mult dincolo de lobii frontali. Leziunea restrânsă la ariile prefrontale ale emisferei stângi poate produce ceva asemănător unei afazii uşoare fără defect de pronunţie sau parafazie. Este aparentă o pierdere a spontaneităţii limbajului fără dificultăţi în alegerea cuvintelor potrivite şi fără tulburări de înţelegere şi poate include o marcată dificultate în "fluenţă" măsurată, de exemplu, prin abilitatea de a găsi cuvinte ce încep cu anumite litere.

Amnezia

Memoria nu este o funcţie unitară şi au fost recunoscute mai multe categorii. O clasificare utilă pentru scopuri clinice este dată în tabelul 3.4.

Sisteme bine definite ale memoriei depozitează informaţia care poate fi accesată în mod conştient şi care include o componentă majoră a bazei de cunoaştere a individului; materialul poate fi verbalizat şi discutat. Sistemul pe termen scurt reţine material pentru perioade de timp de ordinul secundelor sau, cel mult, al câtorva minute; de exemplu, acest sistem reţine un număr de telefon din momentul în care a fost găsit în repertoar până în momentul în care a fost format şi poate fi apoi uitat. Sistemul pe termen lung reţine pentru perioade variabile până la restul vieţii. Este bine de împărţit sistemul de lungă durată în memorie semantică şi în memorie episodică. Prin memoria semantică se înţelege memorarea, de exemplu, a obiectelor, locurilor, cuvintelor, conceptelor etc. Memoria episodică este memoria evenimentelor, inclusiv a celor autobiografice. În mod evident, memoria episodică şi cea semantică trebuie să fie legate îndeaproape. Cu toate că psihologii împart memoria în cea de lungă şi de scurtă durată, pentru scopuri practice este necesară identificarea unei categorii intermediare pentru acea memorie ce durează ore sau zile şi care are mare importanţă în viaţa de zi cu zi, dar care nu mai este apoi utilă şi în mod intuitiv nu mai este reţinută pe termen lung.

Memoria implicită este depozitul de informaţii care permite ca activităţile să fie duse la îndeplinire mai mult sau mai puţin automat fără o participare conştientă activă şi fără ca persoana să fie în mod necesar capabilă de a explica cum a procedat. Sistemul memoriei implicite include acele informaţii care determină răspunsurile reflex condiţionate şi care permit executarea unor acte motorii complexe ca, de exemplu, plimbarea cu bicicleta. Este posibil într-o oarecare măsură să se descrie modul în care s-a executat o astfel de acţiune motorie complexă şi să fie supuse unei analize conştiente, dar este aproape imposibil ca acestea să fie exhaustive.

Aceste sisteme ale memoriei depind de funcţionarea corespunzătoare a mai multor structuri corticale şi tulburarea de memorie de un tip sau altul este o trăsătură comună a multor boli cerebrale. Structurile mediale ale lobului temporal – reprezentând hipocampul, amigdala, girusul parahipocampic şi cortexul entorinal (fig. 3.6) – împreună cu fornixul, corpii mamilari, talamusul, în special nucleul dorsomedial şi girusul cingulat, contribuie la un circuit neuronal (circuitul lui Papez) care este de importanţă majoră în formarea unor noi achiziţii semantice şi episodice, deşi depozitele se află probabil în alte părţi ale neocortexului. Lezarea oricărei părţi a acestui circuit produce o tulburare de memorie anterogradă, de exemplu, imposibilitatea formării de noi achiziţii începând din momentul instalării procesului patologic. Poate produce, de asemenea, o tulburare de memorie retrogradă manifestată prin imposibilitatea de a accede la date de memorie stocate, amintirile recente fiind mai susceptibile de a fi pierdute decât cele achiziţionate mai demult. Acesta este un motiv de a presupune că leziuni ale talamusului (inclusiv corpii mamilari), aşa cum se întâmplă în sindromul Korsakoff, produc o perioadă mai lungă de tulburare retrogradă decât leziunea lobului temporal medial apărută după encefalita cu virus herpetic. O pierdere progresivă şi iniţial selectivă a memoriei poate apărea în numeroase boli cerebrale degenerative, inclusiv bolile Alzheimer şi Pick. Studierea pacienţilor cu aceste boli a dus la concluzia că cel puţin anumite depozite sunt localizate în neocortexul lobului temporal. Nu este clar dacă pierderea memoriei semantice este asociată cu pierderea memoriei episodice.

Leziunile bilaterale ale oricărei părţi din circuitul Papez provoacă un sindrom amnezic sever. În această situaţie, tulburarea de memorie anterogradă este atât de importantă încât noile achiziţii pot fi ţinute minte doar pentru câteva secunde, cel mult câteva minute, şi atunci numai dacă nu se distrage atenţia (memoria pe termen scurt este păstrată). Dincolo de acest scurt moment, noul material nu mai poate fi învăţat, nici evenimentele nu mai pot fi rememorate, cu excepţia că noi acţiuni motorii şi perceptuale mai pot fi învăţate (memoria implicită) fără ca cel cu amnezie să-şi mai poată aminti propria expunere la acea acţiune. De exemplu, pacientul nu îşi aminteşte că a văzut o persoană care a părăsit încăperea în urmă cu 2–3 minute. Există de obicei şi amnezie retrogradă asociată, dar alte aspecte ale cunoaşterii sunt păstrate. Cauzele comune ale amneziei severe sunt prezentate în tabelul 3.5.

Patologia ce implică circuitul Papez şi/sau neocortexul lobului temporal dintr-o parte a creierului tinde să producă o tulburare mai ales a memoriei verbale dacă leziunea este în stânga şi o tulburare nonverbală dacă leziunea este în dreapta. Un deficit al memoriei verbale face ca pacientul să aibă dificultăţi în a-şi aminti ceea ce i s-a spus sau ceea ce a citit; el uită mesaje, nume şi conţinutul unei conversaţii, iar cititul încetează a mai fi o plăcere pentru că nu-şi mai poate aminti mai mult de câteva rânduri dintr-un paragraf. Această tulburare este în mod particular asociată cu lezarea hipocampului stâng şi poate reprezenta caracteristica unei tumori de lob temporal stâng. Tulburarea de memorie nonverbală datorită lezării lobului temporal medial drept este mult mai subtilă. Frecvent, simptomele sunt minime, dar defectul apare paraclinic, ca o dificultate în a-şi aminti materialul care nu poate fi cu uşurinţă verbalizat, ca, de exemplu, localizarea spaţială sau trăsăturile feţei.

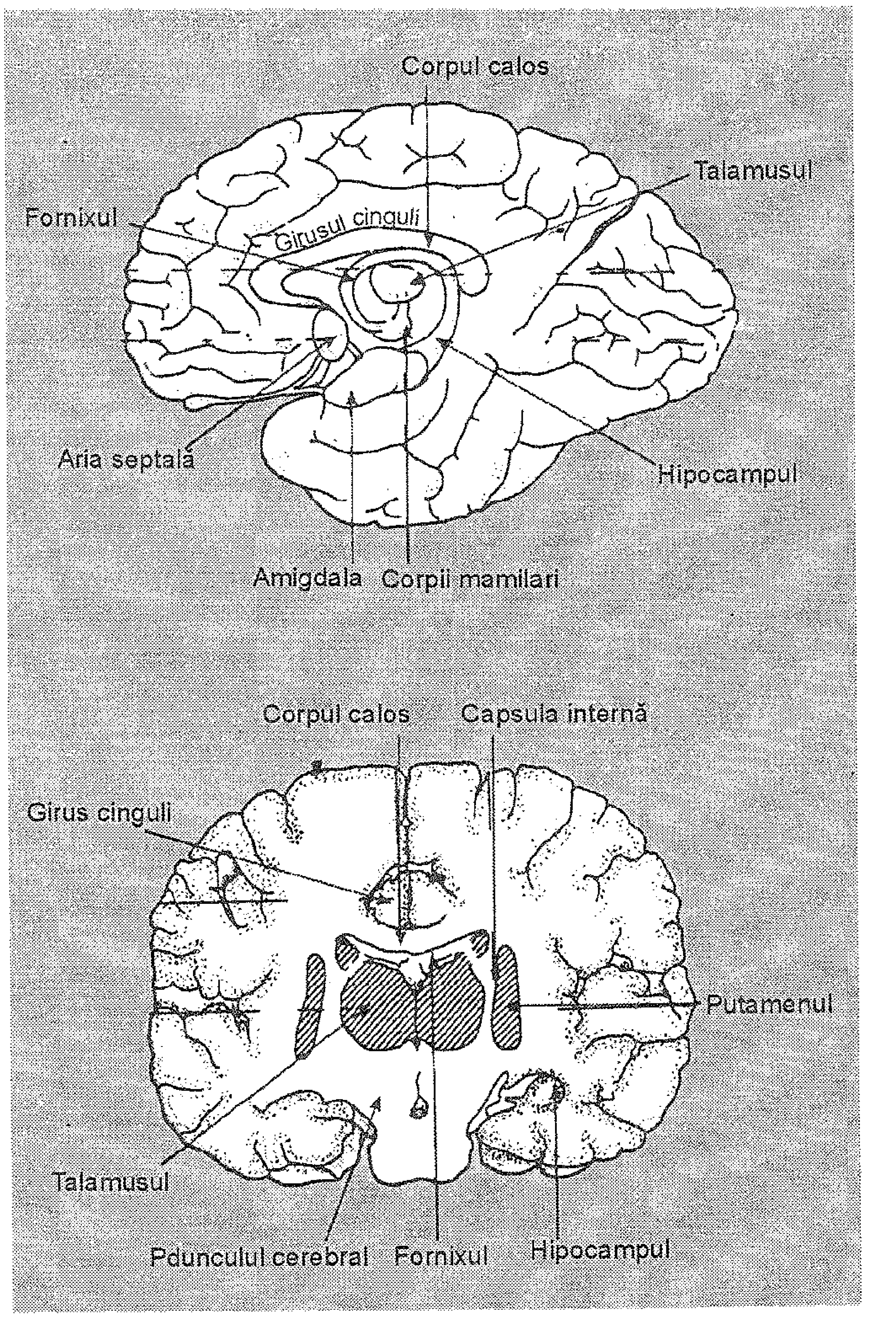


Fig. 3.6. Vedere medială a emisferei cerebrale (*a*) şi o secţiune coronală (*b*) care arată structurile cerebrale importante pentru memorie.

Tabelul 3.4. **Categoriile de memorie**

Explicită (declarativă)
Pe termen scurt (operaţională)
Intermediară
Pe termen lung
Episodică
Semantică
Implicită (procedurală)
Îndemânare motorie şi perceptuală
Condiţionare clasică

Amnezia traumatică

Amnezia este frecventă după traumatisme craniene care sunt suficient de severe încât să provoace pierdere de conştienţă. Durata amneziei posttraumatice (adică perioada de tulburare severă a memoriei anterograde) reprezintă perioada dintre producerea traumatismului şi redobândirea unei memorii "normale" continue. Ea include o perioadă de pierdere a conştienţei şi perioada următoare de confuzie; poate de asemenea include o perioadă ulterioară în care comportamentul pare a fi normal, dar care nu poate fi reamintită în detaliu, ulterior. Durata amneziei posttraumatice este unul dintre cele mai fidele indicii ale gravităţii traumatismului cranian. Atunci când durează mai mult de 24 de ore, traumatismul este considerat ca fiind sever şi poate exista lezare cerebrală permanentă. Durata amneziei retrograde este intervalul dintre traumatism şi ultima amintire clară dinaintea acestuia. În mod caracteristic, acest interval se restrânge încet, devenind tot mai scurt pe măsură ce timpul scurs de la traumatism creşte. Procesul de restrângere poate dura câteva luni, dar în cele mai multe cazuri pacientul păstrează doar o amnezie retrogradă finală de doar câteva secunde şi este mai mare doar la cei cu leziuni foarte grave. În mod ocazional, amnezia retrogradă conţine o "insulă" de memorie pentru evenimentele imediat anterioare lezării. În mod asemănător, amnezia posttraumatică conţine intervale care sunt reţinute parţial.

Tabelul 3.5. **Cauzele amneziei severe**

Alcoolul (psihoza Korsakoff) şi alte cauze de deficit de tiamină (inclusiv hrana necorespunzătoare, vărsăturile din sarcină, cancerul de stomac) ce duc la pierdere de celule în nucleii talamici dorsomediali şi în corpii mamilari
Leziunea bilaterală temporală medială ce include encefalita cu herpes simplex şi alte encefalite limbice (inclusiv carcinomatoza non-metastatică), pierdere neuronală secundară anoxiei/ hipoglicemiei/ convulsiilor severe, chirurgicală
Degenerative: bolile Alzheimer şi Pick pot prezenta tulburări foarte grave de memorie cu deteriorare generală minoră
Vasculare: infarctul talamic bilateral, infarctul hipocampic secundar ischemiei în teritoriul arterei cerebrale posterioare, infarctul bilateral al cortexului cingulat secundar rupturii de anevrism de arteră comunicantă anterioară
Patologia învecinată ventricolului III: tumori (în special chisturile coloidale), meningitele cronice (în special cea TBC), neurosarcoidoza

Amnezia globală tranzitorie

Reprezintă o situaţie de amnezie care durează câteva ore, dar care uneori poate dura mai puţin, timp în care pacientul se comportă ca având amnezie severă. Noile achiziţii mnezice nu pot fi expuse şi, ca într-o amnezie severă, materialul nou poate fi reţinut doar pentru câteva secunde sau cel mult minute, cu condiţia să nu i se distragă atenţia. Atacul este urmat în mod obişnuit de o aparent completă revenire a funcţiei mnezice, cu excepţia faptului că evenimentele care au avut loc în intervalul de timp respectiv nu pot fi reproduse (examinarea la 2–3 săptămâni după atac poate evidenţia un deficit uşor de memorie verbală sau nonverbală, dar aceasta persistă numai ocazional mai mult de 6 luni). La instalarea atacului există amnezie retrogradă care poate acoperi o perioadă de câţiva ani; acest interval se restrânge în timpul atacului şi este descris ca fiind scurt imediat înaintea vindecării, dar după rezoluţia completă a atacului poate exista o pierdere permanentă ce acoperă un interval de aproximativ două ore dinaintea atacului. Pacientul este pe deplin conştient pe toată durata şi poate duce la îndeplinire acţiuni complexe ca, de exemplu, a şofa pe distanţe lungi în mod normal. De obicei, par a fi uşor confuzi şi agitaţi, repetând frecvent aceeaşi întrebare. Cei mai mulţi pacienţi nu au şi alte semne neurologice, dar uneori există semne sugestive pentru o ischemie în teritoriul vertebrobazilar. Aceste atacuri tranzitorii de amnezie globală trebuie diferenţiate de automatismele din epilepsia temporală şi de amnezia psihogenă; un fenomen aproape identic este uneori descris ca o parte a unei crize migrenoase.

Bibliografie

Hodges, J.R. (1994). *Cognitive assessment for clinicians*. Oxford University Press.

Kapur, N. (1988). *Memory disorders in clinical practice*. Butterworth, London.

McCarthy, R.A. and Warrington, E.K. (1990). *Cognitive neuropsichology: a clinical introduction*. Academic Press, San Diego, CA.

Swash, M. and Oxbury, J. (ed.) (1991). *Clinical neurology*, vol.1. pp. 10-59, 71-81. Churchill Livingstone, Edinburgh.

3.2. Sisteme motorii şi senzitive, mezencefalul şi trunchiul cerebral

W. B. MATTHEWS

(Traducere: Ioana Creţescu)

Sistemul motor

Neuronul motor periferic

Unitatea motorie constă într-un număr de fibre musculare, mergând de la 100 pentru muşchii faciali până la 2000 pentru cvadriceps, care sunt inervate de o singură fibră motorie *alfa* rapidă. Acestea au originea în celulele mari din coarnele anterioare ale substanţei cenuşii ale măduvei spinării şi nucleii motori somatici ai nervilor cranieni şi sunt cunoscute sub denumirea de neuroni motori periferici. Pierderea funcţiei celulelor cornului anterior sau întreruperea axonilor lor provoacă scăderea de forţă sau paralizia muşchilor pe care îi inervează, cu pierderea reflexelor miotatice, dovedită prin hipotonie şi pierderea reflexelor osteotendinoase şi, dacă paralizia persistă, cu amiotrofie prin pierdere de ţesut excitabil. Extinderea şi severitatea acestor semne variază cu distribuţia, viteza de instalare şi cu durata leziunii neuronale. Distrugerea acută a celulelor cornului anterior provoacă paralizia muşchilor inervaţi în întregime de segmentul interesat, dar mulţi muşchi primesc fibre motorii de la mai multe segmente. Reducerea progresivă a numărului de celule din cornul anterior şi a axonilor lor nu produce la început scădere de forţă sau amiotrofie, deoarece axonii ce supravieţuiesc "înmuguresc" şi inervează fibrele musculare lipsite de inervaţia proprie. Unitatea motorie gigantă ce rezultă este instabilă şi poate descărca spontan, realizând o fasciculaţie: o contracţie scurtă, neregulată a unei părţi dintr-un muşchi, vizibilă clinic. Aceasta este diferită de fibrilaţie, care reprezintă o contracţie spontană a unei singure fibre musculare ce poate apărea în muşchiul denervat, dar care poate fi decelată numai electromiografic. Pentru nervul periferic, blocul de conducere reversibil este o modalitate frecventă ce determină paralizie temporară, fără fibrilaţie sau atrofie.

Neuronul motor central

Calea motorie descendentă principală provine din neuronii girusului precentral. Mişcările piciorului sunt controlate de neuronii de pe faţa medială a emisferelor, iar pe faţa laterală de sus în jos se află ariile pentru membrul inferior, trunchi, braţ, mână, faţa şi limbă, deşi nu există o demarcare rigidă a acestor centri. Axonii descendenţi converg în piciorul posterior al capsulei interne şi ocupă apoi treimea mijlocie a pedunculului cerebral. În punte fibrele sunt mai dispersate şi ele se concentrează din nou la nivelul piramidei (de la care provine si numele de tract piramidal) de pe faţa anterioară a bulbului. Cele mai multe fibre se încrucişează la capătul distal al bulbului şi coboară prin coloanele laterale ale măduvei spinării. Numai o mică parte a fibrelor corticospinale fac sinapsă direct pe neuronii motori periferici, cele mai multe terminându-se pe interneuroni.

O leziune acută şi completă a tractului corticospinal provoacă paralizie flască cu pierdere de reflexe osteotendinoase. O dată cu trecerea timpului sau printr-o leziune parţială ori progresivă, consecinţa caracteristică este deficitul spastic sau paralizia spastică. Scăderea forţei este însoţită de o creştere a activităţii reflexe osteotendinoase. La membrul superior, scăderea de forţă este de obicei mai evidentă la musculatura distală, dar mişcările în articulaţia şoldului pot fi afectate chiar atunci când nu se găseşte nici o altă modificare de forţă la membrul inferior. Pierderea mişcărilor fine, mai ales ale degetelor, este de obicei mai evidentă decât scăderea de forţă. Pentru multe mişcări complexe, ca mersul, secvenţa precisă şi normală a contracţiei şi relaxării muşchilor antagonişti se pierde.

Rezistenţa crescută la mişcările pasive este mai evidentă la muşchii flexori ai braţului şi la muşchii extensori ai membrului inferior. În mod frecvent această rezistenţă este "în lamă de briceag", adică cedează brusc prin întinderea tendoanelor. Reflexele osteotendinoase sunt exagerate şi contracţia reflexă este observată şi în alţi muşchi decât cei examinaţi. La membrul inferior, reflexul rotulian şi cel ahilian pot fi exagerate până la nivel de clonus, când menţinerea întinderii tendonului produce răspunsuri repetitive neexhaustive. Aceste semne sunt consecinţa eliberării activităţii reflexe medulare de sub efectele inhibitorii ale tractului corticospinal.

Reflexele plantare normale constau în flexia tuturor degetelor la excitarea viguroasă a marginii laterale plantare. În reflexul de extensie, sau semnul Babinski, halucele face dorsiflexia şi celelalte degete se răsfiră în evantai. Acest răspuns este găsit în mod constant atunci când există leziune de neuron motor central, dar este mult mai puţin folositor în cazurile dubitabile, în care este consemnat ca echivoc. Semnul lui Hoffmann, obţinut prin flexia şi eliberarea bruscă a falangei distale a mediusului, constă în flexia reflexă a tuturor degetelor. El indică doar o creştere a activităţii reflexe şi nu este specific leziunii de neuron motor central.

O caracteristică bizară a leziunilor de neuron motor central reprezintă pierderea anumitor reflexe cutanate. Reflexele abdominale superficiale, obţinute prin excitarea pielii în fiecare cadran, sunt cele mai bine cunoscute, deşi variabile, în special după vârsta medie, dar pierderea lor unilaterală reprezintă în mod ocazional un semn valoros.

Spasticitatea membrului inferior în extensie contribuie la un sprijin efectiv la mers. În bolile progresive spinale apare, cu toate acestea, o creştere a tonusului musculaturii flexoare. Spasmul muşchilor, frecvent dureros, duce la flexie permanentă a şoldului şi genunchiului, la disconfort postural, nemaiputând fi folosit nici un reziduu de forţă.

În teritoriul nervilor cranieni, o leziune de neuron motor central provoacă, de obicei, disfagie şi dizartrie numai pentru câteva zile. Leziunile bilaterale provoacă semne permanente cu mişcări lente ale limbii şi, uneori, un reflex mandibular exagerat provocat de percuţia obrazului cu gura pe jumătate deschisă. Această situaţie este cunoscută ca paralizie pseudobulbară pentru a o distinge de paralizia bulbară dată de suferinţa neuronului motor periferic. Este frecvent însoţită de spasticitate uşoară a membrelor, echilibru nesigur şi o mare labilitate emoţională.

Paralizia facială de tip neuron motor central diferă prin mai multe aspecte de cea nucleară sau periferică. Musculatura părţii superioare a feţei este parţial sau complet cruţată, din cauza unui control cortical bilateral. Mişcările emoţionale pot fi afectate când mişcările voluntare sunt virtual nemodificate.

Simptome

Pacientul se plânge de scădere de forţă iar atrofia provenind din leziuni de neuron motor periferic este de obicei greu de interpretat, deşi distribuţia acestora trebuie determinată cu precizie. Slăbirea centurii pelviene poate duce la instabilitate. Acuza iniţială în leziunea de neuron motor central poate fi pierderea abilităţii de folosire mai degrabă decât scăderea de forţă. Dacă spasticitatea este marcată, degetele de la picioare, fixate în flexie, pot împiedica mersul după cum pot exista căderi bruşte prin scăderea tonusului extensor. În toate formele de scădere a forţei musculare, bolnavul poate acuza (înşelător pentru medic) senzaţia de amorţeală, ceea ce reflectă dificultatea distincţiei subiective între pierderea senzaţiei şi pierderea forţei musculare, familiară însă pentru oricine a suferit o anestezie dentară.

Alte sisteme implicate

Conceptul de neuron motor central şi periferic este o aproximaţie clinică folositoare care a rezistat testului timpului, dar care aduce puţine detalii despre complexitatea iniţierii şi controlului mişcărilor voluntare şi automate. Fibrele fuzimotorii mici provenind din substanţa cenuşie a măduvei nu sunt direct implicate în mişcare dar reglează sensibilitatea fusurilor musculare. Sincronizarea şi precizia tuturor formelor de mişcare este controlată mai ales prin *input*-ul provenit de la aceste organe senzitive complexe. Mişcarea este profund influenţată atât de cerebel cât şi de sistemul motor extrapiramidal. Consecinţele bolilor acestor structuri pot fi recunoscute, dar modalităţile prin care ele îşi exercită controlul rămân încă obscure.

Sistemul senzitiv

Aferenţele provenind de la piele, muşchi, tendoane şi articulaţii iau naştere din terminaţii adaptate specific pentru a răspunde la stimuli corespunzători, precum şi dintr-o reţea nespecifică de terminaţii nervoase cutanate. În context clinic, anatomia căilor senzitive este de maximă relevanţă.

Fibrele aferente de la membre sunt formate de o ramură a axonilor neuronilor din ganglionii rădăcinii posterioare; cealaltă ramură axonală intră în măduva spinării. Nervii cranieni somatici senzitivi sunt organizaţi în mod asemănător cu ganglioni echivalenţi în nervii V şi IX. Fibrele rădăcinii posterioare a nervului spinal intră în măduvă unde, multe dintre ele, aparent răspunzătoare de activitatea reflexă formează sinapse cu interneuronii sau cu celulele cornului anterior. Calea aferentă principală se împarte în: I) axonii răspunzători în principal de simţul postural şi cu unele aspecte ale simţului tactil şi, probabil, cu simţul vibrator, trec în cordoanele posterioare de aceeaşi parte a măduvei spinării către nucleii coloanelor dorsale din bulb de la care pleacă axoni senzitivi secundari care se încrucişează şi acced în lemniscul medial către talamus; II) fibrele răspunzătoare pentru durere şi senzaţia termică fac sinapsă în coarnele posterioare şi axonii căii secundare urcă pe aceeaşi parte câteva segmente, înainte de a se încrucişa în centrul măduvei şi de a trece în cordoanele laterale ca fascicule spinotalamice. Calea senzitivă se continuă către girusul postcentral şi către o arie largă din partea posterioară a emisferelor cerebrale. Multe fibre aferente conduc informaţii care nu se conştientizează dar care au legătură cu activitatea reflexă sau cu calea aferentă către cerebel.

Fibrele aferente ale nervului trigemen fac sinapsă în nucleul din punte dar şi în nucleul descendent care se extinde către măduva cervicală. Axonii secundari incrucişează linia mediană şi acced cu tracturile spinale în talamus.

Pierderea de sensibilitate prin întreruperea unui nerv periferic sau a unei rădăcini posterioare afectează toate modurile de sensibilitate. Cu toate acestea, secţionarea unei singure rădăcini posterioare poate să nu ducă la pierderea de sensibilitate decelabilă, datorită supleerii de la rădăcinile învecinate. În mod asemănător, aria de pierdere a sensibilităţii provenită dintr-o leziune periferică de nerv va fi mult mai restrânsă decât distribuţia întreagă a nervului. În cadrul sistemului nervos central, separarea tracturilor senzitive în măduva spinării atrage o pierdere selectivă a diferitelor moduri de sensibilitate. Durerea şi simţul termic vor fi scăzute când este lezat tractul spinotalamic, în timp ce lezarea coloanelor posterioare atrage pierderea simţului postural. Simţul tactil este distribuit ambelor căi, cel implicat în atingere (gâdilat) trecând prin fasciculele spinotalamice. Sensibilitatea vibratorie, atât de importantă pentru neurolog, se crede a fi condusă prin cordoanele posterioare, dar este atât de frecvent scăzută izolat încât există loc pentru îndoieli.

Leziunile cortexului parietal pot duce la pierderea tuturor formelor de sensibilitate, inclusiv a durerii, dar uneori există pierdere severă a sensibilităţii discriminative cu păstrarea aprecierii modalităţilor simple.

Simptome

Acuzele datorate tulburărilor sistemului senzitiv sunt în mod frecvent dificil de interpretat. Pierderea senzaţiilor tactile poate fi destul de evidentă, bolnavii acuzând că nu mai simt solul cu piciorul sau nu mai apreciază temperatura apei la baie, dar alte simptome senzitive sunt mai greu de atribuit unui anumit mod de sensibilitate, şi distincţia dintre simptome pozitive şi negative este, de asemenea, dificilă. Obişnuitele parestezii, "furnicături", pot rezulta aparent din leziuni ale căilor senzitive aflate la orice nivel. Acuza că membrul afectat este prea mare sau că "nu îmi aparţine", de obicei, dar nu întotdeauna, indică pierderea simţului postural, iar când mâna este cea implicată, atunci senzaţia este de "inutilitate". Senzaţia de a avea un bandaj strâns în jurul piciorului este acuza obişnuită a pacienţilor cu leziuni ale cordoanelor posterioare medulare.

Pierderea sensibilităţii proprioceptive duce la ataxie senzitivă. Dificultatea în menţinerea ortostaţiunii este mult mărită dacă este pierdută şi informaţia provenită prin văz, ceea ce la

examinare determină apariţia semnului Romberg, ce constă în cădere la statul în picioare cu picioarele lipite şi cu ochii închişi, şi cu imposibilitatea bolnavului de a se plimba afară după căderea întunericului.

Durerea poate proveni din boli ale sistemului nervos periferic si, mai rar, ale sistemului nervos central. Compresia unui nerv periferic sau, în particular, a unei rădăcini dorsale, poate provoca parestezii şi durere în teritoriul de distribuţie a fibrelor senzitive. Durerea cu caracter ciudat, sâcâitor, de arsură poate proveni din leziuni ale tractului spinotalamic din măduva spinării şi trunchiul cerebral, iar durerea asemănătoare, şi chiar mai persistentă, cu disestezie, sau modificarea neplăcută a senzaţiei tactile la stimulare, provine din leziuni talamice. Durerea din leziunile corticale este de obicei episodică şi este un simptom al epilepsiei focale senzitive.

Leziuni subcorticale: capsula internă, mezencefalul şi trunchiul cerebral

Capsula internă

În capsula internă fibrele motorii descendente sunt condensate într-un spaţiu mic, imediat anterior spaţiului îngust similar al fibrelor ascendente. Leziuni relativ mici în această zonă pot provoca hemiplegie severă a membrelor de partea opusă, iar gradul de pierdere a sensibilităţii depinde de extinderea leziunii.

Mezencefalul

Printre aglomerările de tracturi şi nuclei ai mezencefalului, cele care pot fi cel mai uşor identificabile şi care contribuie la simptomatologia leziunilor din această zonă sunt tracturile descendente corticospinale şi corticobulbare, nucleii nervilor cranieni III şi IV, substanţa reticulată şi, oarecum speculativ, nucleul roşu. Pedunculii cerebeloşi superiori din proximitate pot fi de asemenea implicaţi. Un număr de sindroame au căpătat eponime care ajută la exprimare concisă.

Sindromul Weber este o paralizie de nerv III cu hemiplegie contralaterală şi rezultă din leziunea pedunculului cerebral ce cuprinde nervul III la ieşirea din creier. Sindromul Benedikt este o paralizie de nerv III cu mişcări involuntare ale membrelor opuse şi este considerat a fi rezultatul unei leziuni de nucleu roşu.

Un semn caracteristic de implicare a mezencefalului superior este sindromul Parinaud, care, în forma sa completă, constă în paralizia privirii de verticalitate şi a convergenţei. În forma vestigială, pierderea privirii de verticalitate este caracteristică unei creşteri a presiunii intracraniene cu deplasarea în jos a mezencefalului.

Leziunile substanţei reticulate sunt considerate a fi responsabile de tulburări ale stării de conştienţă şi, de asemenea, de mutismul akinetic în care pacienţii nu execută nici o mişcare voluntară cu excepţia mişcărilor globilor oculari.

Puntea şi bulbul

Puntea şi bulbul conţin nucleii nervilor cranieni V şi XII, conexiuni cerebeloase importante şi căi motorii, senzitive şi autonome. Localizarea precisă a leziunilor este uneori posibilă prin studierea îndeaproape a semnelor clinice şi prin cunoaşterea profundă a anatomiei, dar procesele patologice nu afectează întotdeauna zone bine delimitate ce apar în diagramele didactice. Leziuni bilaterale, asimetrice şi discontinue pot produce semne foarte variabile.

Sindromul lateral bulbar al lui Wallenberg este relativ obişnuit, el include disfagie şi dizartrie (nucleii IX şi X), vărsături şi sughiţ (nucleul ambiguu) şi vertije (nucleii vestibulari) împreună cu ataxia cerebeloasă a membrelor de partea leziunii (peduncul cerebelos inferior), sindromul Horner ipsilateral (fibre autonome descendente), pierderea sensibilităţii termoalgice a feţei de partea leziunii (nucleul nervului V) şi a membrelor de partea opusă (lemniscul lateral). Nu există scădere de forţă musculară dacă tracturile piramidale nu sunt atinse.

Sindromul medial bulbar este rar şi constă în scăderea de forţă musculară cu pierderea sensibilităţii posturale a membrelor de partea opusă leziunii (tractul piramidal şi lemniscul medial) şi paralizie ipsilaterală a limbii (nucleul nervului XII).

Leziunile laterale din punte dau naştere la implicare ipsilaterală de nervi cranieni cu paralizie sau pierderea de sensibilitate de partea opusă, ca în sindromul Millard-Gubler cu paralizie de nerv VI şi VII şi cu hemiplegie contralaterală. În sindromul Foville se adaugă paralizia privirii conjugate de partea leziunii. O leziune acută a punţii, plasată central, duce la o comă cu pupile miotice, punctiforme.

Anumite semne ale patologiei de trunchi cerebral pot apărea izolate sau împreună, ca dovezi ale unor boli extinse. O oftalmoplegie internucleară, în forma sa obişnuită, constă în imposibilitatea adducţiei ochiului în privirea conjugată către una sau ambele părţi, dar cu păstrarea convergenţei, ceea ce indică faptul că dreptul intern nu este afectat dar nu poate acţiona simultan cu dreptul extern contralateral. Aceasta provine dintr-o leziune a fasciculului longitudinal medial ce leagă nucleii nervilor III şi VI.

Situaţia neobişnuită a miocloniilor palatine este asociată degenerării nucleului dentat ipsilateral din cerebel şi a olivei bulbare inferioare contralaterale. Vălul palatin se contractă aproape ritmic, o dată sau de două ori pe secundă, uneori cu un clic perceptibil.

Sindromul „locked-in" rezultă din întreruperea fibrelor descendente şi ascendente lungi din trunchiul cerebral. Cum nu sunt posibile nici vorbirea nici mişcările membrelor, ar fi de presupus că starea de conştienţă este abolită, dar nu este aşa, şi astfel de pacienţi învaţă să comunice folosind mişcări ale globilor oculari. Acest sindrom diferă de mutismul akinetic unde, deşi mişcările globilor oculari sunt posibile, nu este posibilă comunicarea prin intermediul acestora.

Bibliografie

Bickerstaff, E.R. and Spillane, J.A. (1989). *Neurological examination in clinical practice* (5th edn). Blackwell Scientific Publication, Oxford.

Brodal. A. (1981). *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. (3rd edn.) Oxford University Press, London.

Currier, R.D. (1969). *Syndromes of the medulla oblongata*. În: *Handbook of clinical neurology*, (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), vol. 2. North Holland, Amsterdam.

Loeb, C. and Meyer, J.S. (1969). *Pontine syndromes*. În: *Handbook of clinical neurology*. (ed. P.J. Vinken and G.Z. Bruyn), vol. 2. North Holland, Amsterdam.

3.3. Structurile subcorticale – cerebelul, talamusul şi ganglionii bazali

N. P. QUINN
(*Traducerea: Ioana Creţescu*)

Creierul uman este atât activ cât şi reactiv, nu numai la stimuli exteriori dar, prin mecanisme „feed-back“, şi la propriile sale reacţii. Complexitatea acestor operaţii necesită subspecializări în cadrul sistemului nervos, în aşa fel încât o sumă de aferenţe să poată fi integrată semiautomat şi în mare parte subconştient, eliberând conştienţa pentru alte activităţi. Acestea sunt sarcinile cerebelului şi ale majorităţii nucleilor care constituie talamusul şi ganglionii bazali. Acest capitol va trata anatomia, funcţionarea, interconexiunile şi aspectele clinice ale acestor structuri.

Cerebelul

Structură şi funcţie

Cerebelul ocupă cea mai mare parte a fosei posterioare, între tentorium rostral şi foramen magnum caudal, întinzându-se dorsal de puntea inferioară şi bulb, de care este separat prin ventriculul IV. Supleerea sanguină este asigurată de circulaţia posterioară prin arterele cerebeloase superioară, anteroinferioară şi postero-inferioară. Există mai multe posibilităţi de clasificare a părţilor componente, pentru fiecare existând "regula celor trei". Cerebelul poate fi împărţit în: (1) cortex, (2) nuclei intrinseci şi (3) substanţa albă interpusă. Cortexul are trei straturi celulare: de la suprafaţă către profunzime acestea sunt (1) stratul molecular, (2) stratul celulelor Purkinje şi (3) stratul celulelor granulare. Unicele celule eferente ale cortexului sunt celulele Purkinje. Aferenţele către cortexul cerebelos cuprind atât fibrele agăţătoare cât şi fibrele muşchioase. Primele fac sinapsă direct cu celulele Purkinje. Cele din urmă fac sinapsă cu celulele granulare din stratul trei, ale căror axoni ajung în stratul unu unde formează fibre paralele care fac sinapsă cu dendritele celulelor Purkinje ce provin din stratul doi.

Cerebelul mai poate fi împărţit în: (1) arhicerebel (lobul flo-culonodular) cu numeroase conexiuni vestibulare, (2) paleocerebel (lobul anterior) cu importante conexiuni medulare şi (3) neo-cerebel (posterior, cel mai mare lob) cu conexiuni de la cortexul cerebral, prin punte. O modalitate asemănătoare de a împărţi vermisul medial, emisferele laterale ale cerebelului şi nucleilor intrinseci în "unităţi" funcţionale este următoarea:

1) zona vermiană, cuprinzând nucleii fastigiali şi zona de mijloc, unică, a cerebelului proiectează fibre în nucleii vestibulari şi controlează mai ales postura axială, tonusul, echilibrul şi locomoţia;

2) zonele paravermiene ce cuprind nucleii globos, emboliform şi cortexul cerebelos corespunzător, proiectează eferenţe prin nucleul roşu contralateral şi alţi nuclei ai substanţei reticulate pentru a influenţa tonusul membrelor, ipsilateral;

3) zonele laterale, cuprinzând nucleii dinţaţi şi cortexul cerebelos lateral, proiectează fibre prin talamusul contralateral către cortexul motor pentru a influenţa coordonarea motorie ipsilaterală.

Funcţia integrativă a cerebelului este evidentă prin aceea că fibrele aferente (fig. 3.7) sunt mai numeroase decât cele eferente, cu o raţie de aproximativ 40 la 1. Conexiunile străbat cei trei pedunculi cerebeloşi, cei doi inferiori predominant aferenţi şi cel superior predominant eferent:

1) pedunculul cerebelos inferior (corpul restiform) cuprinde fibrele spino - vestibulo - şi olivocerebeloase şi aferenţele de la alţi nuclei bulbari (precerebeloşi);

2) pedunculul cerebelos mijlociu (*brachium pontis*) cuprinde fibrele aferente majore de la nucleii pontini responsabili de integrarea unor numeroase aferenţe provenite din toate ariile cortexului cerebral;

3) pedunculul cerebelos superior (*brachium conjunctivum*) conţine puţine fibre spinocerebeloase aferente, dar cea mai mare parte a volumului său conţine fibre eferente cerebeloase care îşi au originea în nucleii cerebeloşi intrinseci şi merg în sus către nucleul roşu contralateral sau către talamus în principal pentru a influenţa circuitele neuronale talamocorticale şi pe cele corticospinale. Alte eferenţe cerebeloase merg la nucleii vestibulari şi la nucleii din substanţa reticulată pontină şi bulbară. Aceste eferenţe spre trunchiul cerebral oferă acces către tracturile rubrospinal, vestibulospinal si reticulospinal.

Aspecte clinice

Există mai multe teorii asupra funcţiilor principale ale cerebelului şi anume:

1) poate acţiona ca un dispozitiv temporal ce controlează durata şi latenţa activităţii musculare;

2) poate acţiona ca un dispozitiv de învăţare, stabilind circuite pentru repetarea unor mişcări realizate în prealabil;

3) poate acţiona ca un coordonator ce armonizează şi gradează corect contribuţia diferitelor arii cerebrale pentru realizarea unei anumite mişcări intenţionate.

Simptomele şi semnele ce rezultă din leziuni ale cerebelului sau ale conexiunilor sale la om se bazează pe observaţiile din traumatisme (mai ales cele prin arme de foc), tumori, accidente vasculare şi boli degenerative sau demielinizante; o leziune cerebeloasă pură este în mod progresiv mai puţin probabilă în ordinea enumerată mai sus.

Leziunile mediane vermiene provoacă ataxia trunchiului, frecvent neasociată cu ataxia membrelor. Mersul este cu bază largă de susţinere şi în mod special nesigur la întoarcere bruscă sau la mersul pe vârfuri ori pe călcâie. Aceasta poate fi uneori greu de deosebit de tulburarea de mers indusă de hidrocefalia secundară, aşa cum apare ea ca o aparentă "ataxie cerebeloasă" la pacienţii cu tumori cerebeloase. Tratamentul neurochirurgical paliativ cu şunt ventricular se face uneori fără posibilitatea ablaţiei tumorale în sine. Pacienţii cu tumori frontale mari pot, de asemenea, prezenta un mers aparent ataxic, ceea ce a dus la efectuarea greşită a unui număr mare de craniotomii posterioare înainte ca neuroimagistica să fie disponibilă. Pacienţii pot fi nesiguri pe picioare din multe motive, printre care doar unul este ataxia, astfel încât termenul de mers nesigur este de preferat atunci când există dubii. Leziunile emisferice cerebeloase unilaterale pot provoca devieri sau căderi ipsilaterale. Spre deosebire de ataxia senzitivă, ataxia cerebeloasă nu este agravată de închiderea ochilor. Pacienţii cu leziune cerebeloasă pură pot folosi în mod inadecvat cuvântul "ameţeală". Dacă li se dau posibilităţi de alegere, pacienţii cu leziune de trunchi cerebral sau vestibulară afirmă a fi "ameţiţi la cap", iar cei cu leziune cerebeloasă afirmă frecvent a fi "ameţiţi la picioare". În mod general, pacienţii ataxici au mai multe dificultăţi la coborârea scărilor, iar cei cu scădere de forţă musculară la urcarea scărilor.

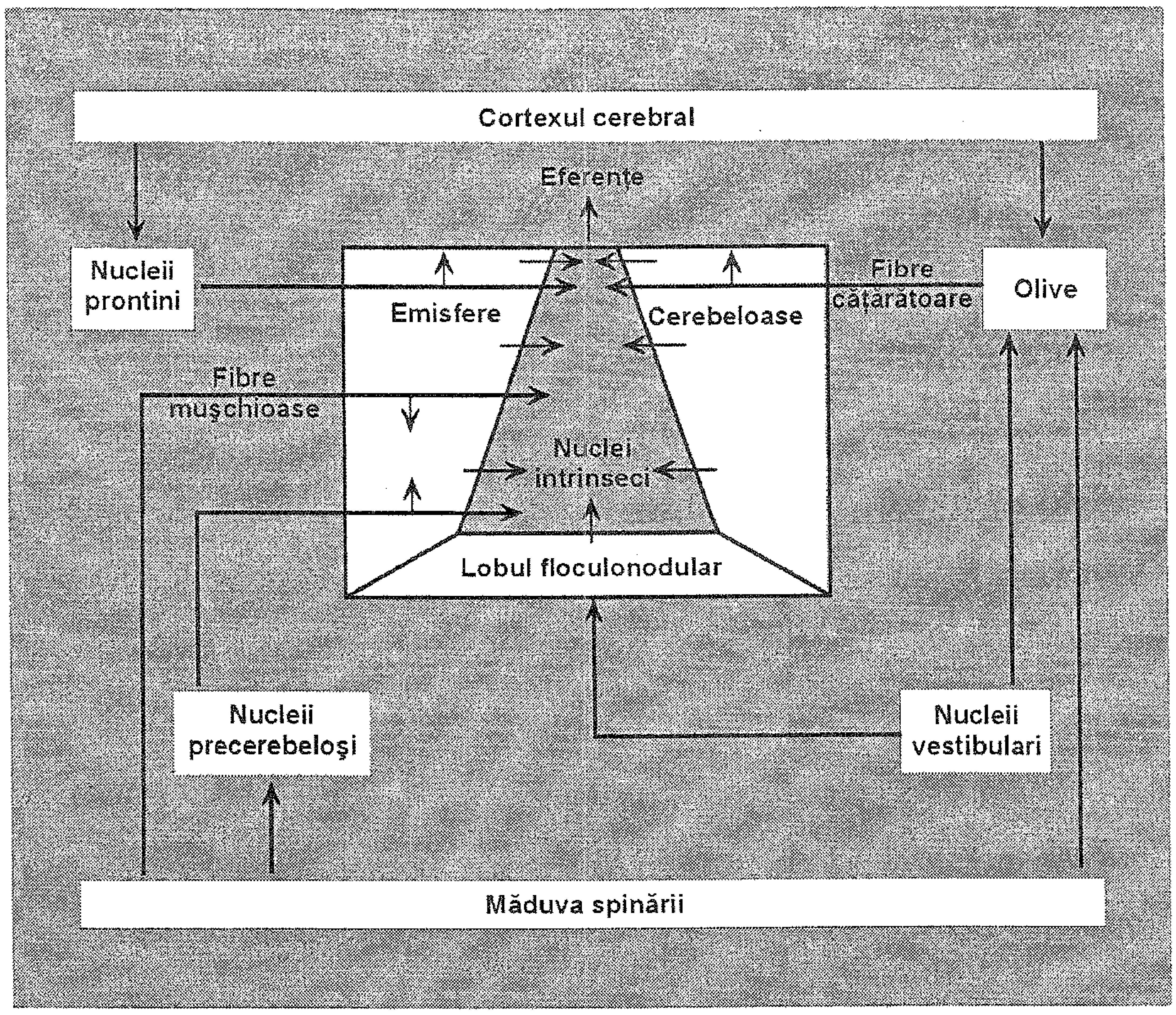


Fig. 3.7. Diagramă simplificată care arată principalele aferenţe ale cortexului cerebelos şi ale nucleilor cerebeloşi intrinseci. Aferenţele prin fibrele muşchioase (stânga) şi prin fibrele căţărătoare (dreapta) ajung atât la cortexul cerebelos cât şi la nucleii intrinseci.

Boli ale emisferelor cerebeloase sau ale tracturilor eferente provoacă frecvent ataxia membrelor, care este de fapt un amalgam de mai multe componente. În primul rând, poate exista dismetrie (defect de atingere a ţintei sau de depăşire a ei) evidenţiată la membrele superioare prin proba indice-nas sau la membrele inferioare prin proba călcâi-genunchi. În al doilea rând, există o modificare de forţă, frecvenţă şi ritm, cunoscută ca disdiadocokinezie. Aceasta poate fi mai bine evidenţiată cerând pacientului să bată tactul cu palma pe mâna examinatorului sau pe masă; se produc ruperi ale ritmului, ale mişcărilor regulate decelate de examinator tactil sau prin sunet ("ascultând cerebelul"), examinatorul ţinând ochi închişi. Al treilea element este tremorul intenţional. Multe persoane care pretind a avea un astfel de tremor, în mod real nu îl au, principala eroare provenind din folosirea acestui termen pentru a descrie un tremor care apare sau se accentuează la sfârşitul mişcării. Astfel, multe feluri de tremor postural sunt dependente de poziţie, iar unele se vizualizează doar atunci când mâinile menţin o poziţie dată, mai ales întinse ori menţinute în faţa nasului. Alte feluri de tremor non-cerebelos pot fi prezente, sau pot să apară în timpul acţiunii (tremor de acţiune sau kinetic). Numai dacă există şi semne adiţionale de disfuncţie cerebeloasă descrise anterior este justificată folosirea termenului de tremor intenţional.Astfel de tremor trebuie să se accentueze în timpul mişcării de la iniţiere la finalizare. O formă particulară de tremor poate fi produsă de leziuni plasate strategic într-o mică zonă dintre cerebel, mezencefal şi subtalamus. Astfel de tremor "rubral" (sau de mezencefal sau peduncular) combină tremorul de repaus cu tremorul postural şi cu un tremor intenţional sau de mişcare. În sfârşit, orice apreciere referitoare la ataxia membrelor poate fi făcută numai după ce se iau în considerare orice scădere de forţă musculară, pierdere senzitivă, akinezie sau apraxie, ce pot coexista.

Dizartria cerebeloasă se poate manifesta frecvent doar ca pronunţie nedesluşită, ca într-o intoxicaţie. Cu toate acestea, în plus, unii pacienţi pot avea limbaj scandat sau exploziv, datorat inabilităţii de a modula corespunzător frecvenţa, ritmul şi forţa articulării verbale. Dizartria însoţeşte de obicei leziunile de vermis, ale întregului cerebel sau ale conexiunilor acestuia, dar poate lipsi dacă este implicată o singură emisferă. Deşi leziunile cerebeloase pot cu certitudine face reversibilă hipertonia datorată altor cauze, rămâne încă un fapt controversat dacă la om ele produc hipotonie. Cu toate acestea, reflexele osteotendinoase rotuliene pot deveni pendulare, fără ca aceasta să se datoreze în mod special hipotoniei. Leziunile cerebeloase pot provoca de asemenea fenomenul de „rebound" rezultat din ineficienţa mecanismului de amortizare a unor mişcări tonice atunci când forţa opusă acesteia este brusc înlăturată (ca în proba Stewart-Holmes).

Mişcările globilor oculari sunt frecvent anormale în bolile cerebelului şi ale conexiunilor sale. Următoarele anomalii pot fi observate: nistagmusul poziţional, mişcările sacadate ale globilor oculari, urmărirea vizuală sacadată (oscilaţii macrosacadice), defecte ale reflexelor vestibulo-oculare, „skew deviation"[□]. Prezenţa diplopiei implică, de obicei, o suferinţă adiţională în afara celei cerebeloase propriu-zise.

[□] În literatura medicală românească se foloseşte termenul din limba engleză şi nu traducerea lui (deviaţie oculară piezişă) n.t.

Talamusul

Structură şi funcţii

Cele două structuri talamice sunt aşezate la capătul rostral al trunchiului cerebral, părţile lor mediale fiind separate prin ventriculul al III-lea, dar frecvent fuzionate prin masa intermedia. Supleerea sanguină provine din circulaţia posterioară prin arterele cerebrale posterioare şi perforante din porţiunea terminală a arterei bazilare. Talamusul constituie cea mai mare masă nucleară din diencefal (celelalte fiind hipotalamusul şi subtalamusul) şi ocupă o poziţie strategică atât anatomic cât şi funcţional.

Structura talamusului, complexă, este în mod suplimentar confuză prin existenţa diferitor nomenclaturi (cea folosită aici este cea a lui Walker). În linii mari, există trei grupuri nucleare talamice (anterior, medial şi lateral). Grupul lateral este împărţit în masele laterală şi ventrală, fiecare conţinând un număr de nuclei. Masa celulară ventrală laterală este principala regiune unde se termină aferenţele somatosenzoriale.

Talamusul primeşte aferenţe de la cortexul cerebral, tracturile senzitive, ganglionii bazali şi cerebel. Aproape toate eferenţele sale sunt îndreptate către cortexul cerebral, fie sub forma unor circuite reciproce fie a unei bucle mai complexe (a se vedea mai jos) de la cortex prin alte structuri subcorticale la talamus şi înapoi la cortex, dar există doar o mică eferenţă către striatum.

Aferenţele talamice

Aferenţe somatice şi viscerale

Aferenţele somatice şi viscerale ale corpului trec prin lemniscului medial şi tractul spinotalamic către nucleul ventral posterolateral caudal (VPLc), unde părţile inferioare ale corpului sunt reprezentate lateral, iar cele superioare medial. Aferenţele de la faţă (prin tracturile trigeminotalamice) trec chiar mai medial către nucleul ventral posteromedial (VPM). Reprezentarea somatotopică este menţinută în toate conexiunile până la cortexul parietal în forma homuncusului senzitiv, cu membrele inferioare proiectate medial iar cele superioare şi faţa spre convexitate. Aferenţe ale gustului ajung în nucleul ventral posteromedial parvocelular (VPM*pc*), iar aferenţele auditive şi vizuale ajung în ganglionii geniculaţi mediali şi respectiv laterali.

Aferenţe de la ganglionii bazali

Globul palid medial (GPM) proiectează în nucleul centromedian (CM), în nucleul ventral anterior parvocelular (VApc) şi în nucleul ventral lateral oral (VLo) şi medial (VLm), iar omoloaga sa, substanţa neagră pars reticulata (SNr) în nucleul mediodorsal (MD) şi nucleul ventral anterior magnocelular (VAmc).

Aferenţe de la cerebel

Aferenţe de la nucleii cerebeloşi intrinseci urcă spre nucleul ventral lateral caudal (VLc), către nucleul ventral posterolateral oral (VPLo) şi zona *x* adiacentă.

Eferenţele talamice

Toţi nucleii talamici proiectează în cortexul cerebral, cu excepţia unor eferenţe de la complexul nuclear intralaminar centromedian- parafascicular către striatum.

Aspecte clinice

Din cele de mai sus rezultă că, în funcţie de nucleii implicaţi, leziunile talamice pot influenţa atât funcţia senzitivă cât şi cea motorie, iar uneori pe amândouă. Cel mai frecvent, un infarct sau o hemoragie (10-15% din toate hemoragiile intracerebrale sunt hemoragii talamice) provoacă pierderea sau scăderea contralaterală a sensibilităţii. Un mic infarct lacunar în nucleu ventral posterolateral poate duce la un ictus pur senzitiv, ocolind uneori faţa. O leziune mai mare poate provoca sindromul talamic Déjèrine-Roussy, în care o hemiplegie uşoară, tranzitorie este însoţită de o pierdere persistentă a sensibilităţii superficiale şi profunde, hemiataxie uşoară şi astereognozie. Acestea sunt în mod obişnuit însoţite de mişcări coreoatetozice şi durere severă, persistentă, paroxistică, de partea hemiplegică. În forma uşoară, mişcările pot fi coreoatetozice prin deaferentarea; în forma gravă, ele sugerează că leziunea se poate extinde dincolo de talamus pentru a implica şi conexiunile ganglionilor bazali. O hemiplegie importantă şi persistentă sugerează fie o leziune talamică mare, ce implică şi capsula internă, fie posibilitatea unei leziuni primare capsulare şi nu talamice. O formă particulară de afazie subcorticală a fost descrisă în leziunile talamice.

În sfârşit, leziunile chirurgicale sunt uneori plasate stereotaxic în nucleul ventral lateral caudal (cunoscut şi ca nucleul ventral intermediar - Vim în nomenclatura lui Hassler) pentru a ameliora tremorul din boala lui Parkinson sau tremorul benign esenţial şi de asemenea rigiditatea (dar nu şi akinezia) din prima situaţie. Este eficientă şi stimularea electrică cronică a aceleiaşi arii.

Ganglionii bazali

Structură şi funcţie

Nu există o înţelegere unanimă asupra a câţi dintre nucleii subcorticali trebuie incluşi în categoria ganglionilor bazali şi a sistemului motor extrapiramidal. Cu toate acestea, există un acord deplin că acestea includ cel puţin neostriatul (nucleii caudat şi putamen, frecvent denumiţi împreună striatul) şi paleostriatul (globul palid lateral şi medial cu omoloaga celui din urmă, substanţa neagră pars reticulata). Termenul de corp striat se referă la neostriat plus paleostriat iar nucleul lenticular se referă şi la putamen plus globul palid. Substanţa neagră pars compacta, nucleul subtalamic şi complexul limbic amigdaloid al arhistriatului ar trebui, de asemenea, să fie considerate părţi ale ganglionilor bazali. Claustrumul, substanţa nenumită, nucleul roşu, nucleul pedunculopontin şi chiar talamusul sunt considerate în anumite clasificări a face parte din ganglionii bazali, dar nu vor fi tratate aici ca atare.

Putamenul se întinde lateral de talamus, fiind separat de acesta (şi de cea mai mare parte a nucleului caudat, cu excepţia părţii anterioare) prin capsula internă. Nucleul caudat, care se întinde antero-dorso-medial de putamen, descrie cea mai mare parte a curburii, urmărind şi tapetând ventriculul lateral cu corpul său posterior, iar coada se întinde mai departe până când vârful ei

ascuţit şi încurbat rostral se termină în nucleul amigdaloid. Globul palid se află medial de putamen dar lateral de capsula internă, fiind împărţit în segmentul palidal lateral (GPL) şi medial (GPM). Substanţa neagră se află în mezencefal, fiind situată transversal deasupra pedunculilor cerebrali. Partea sa reticulată (SNr), terminaţia căii striatonigrale, este omoloaga globului palid medial, iar partea sa compactă (SNc) conţine neuronii dopaminergici ce formează calea nigrostriatală. Sub talamus, medial de capsula internă şi rostral de mezencefal se află nucleul subtalamic.

Cea mai mare parte a caudatului, putamenului şi globului palid îşi asigură aportul sanguin din circulaţia anterioară prin arterele laterale lenticulostriate şi ramuri ale arterei coroidiene anterioare şi ale arterei cerebrale anterioare. Ca şi talamusul, regiunea subtalamică şi substanţa neagră sunt irigate prin circulaţia posterioară.

Ganglionii bazali şi (inter)conexiunile lor, structuri bogate în neurotransmiţători, au fost extensiv studiate. "Complexul striopalidal" primeşte o mare varietate de aferenţe de la cortexul cerebral. Principala sa eferenţă este către talamus, care, la rândul său, proiectează către cortex completând astfel o buclă cortico-striato-palido-talamo-corticală. Este important a se nota prezenţa unei eferenţe adiţionale spre trunchiul cerebral, tractul palido-tegmental, care ajunge în nucleul colinergic pedunculopontin. Această structură este considerată a juca un rol important în controlul locomoţiei şi al mişcărilor asociate acesteia şi în menţinerea rigidităţii. Caudatul şi putamenul sunt aferenţe iar globul palid şi substanţa nigra pars reticulata sunt eferenţe ale complexului striopalidal. În plus, aferenţe dopaminergice de la substanţa *nigra pars compacta* şi de la aria tegmentală ventrală vecină (VTA) din trunchiul cerebral modulează activitatea striată. O schemă simplificată a acestor circuite motorii este prezentată în fig. 3.8.

Impulsul corticostriat este în cea mai mare parte excitator utilizând glutamatul ca neurotransmiţător. Alte aferenţe, neilustrate în fig. 3.8, vin de la nucleii intralaminari talamici, de la amigdală şi de la nucleul dorsal al rafeului. Prin calea nigrostriată de la pars compacta, dopamina stimulează preferenţial receptorii dopaminergici D_1 pentru a activa neuronii căii directe către globul palid medial care conţine dinorfină, substanţa P şi acid γ-aminobutiric (GABA) fiind, prin acestea, inhibitorii.

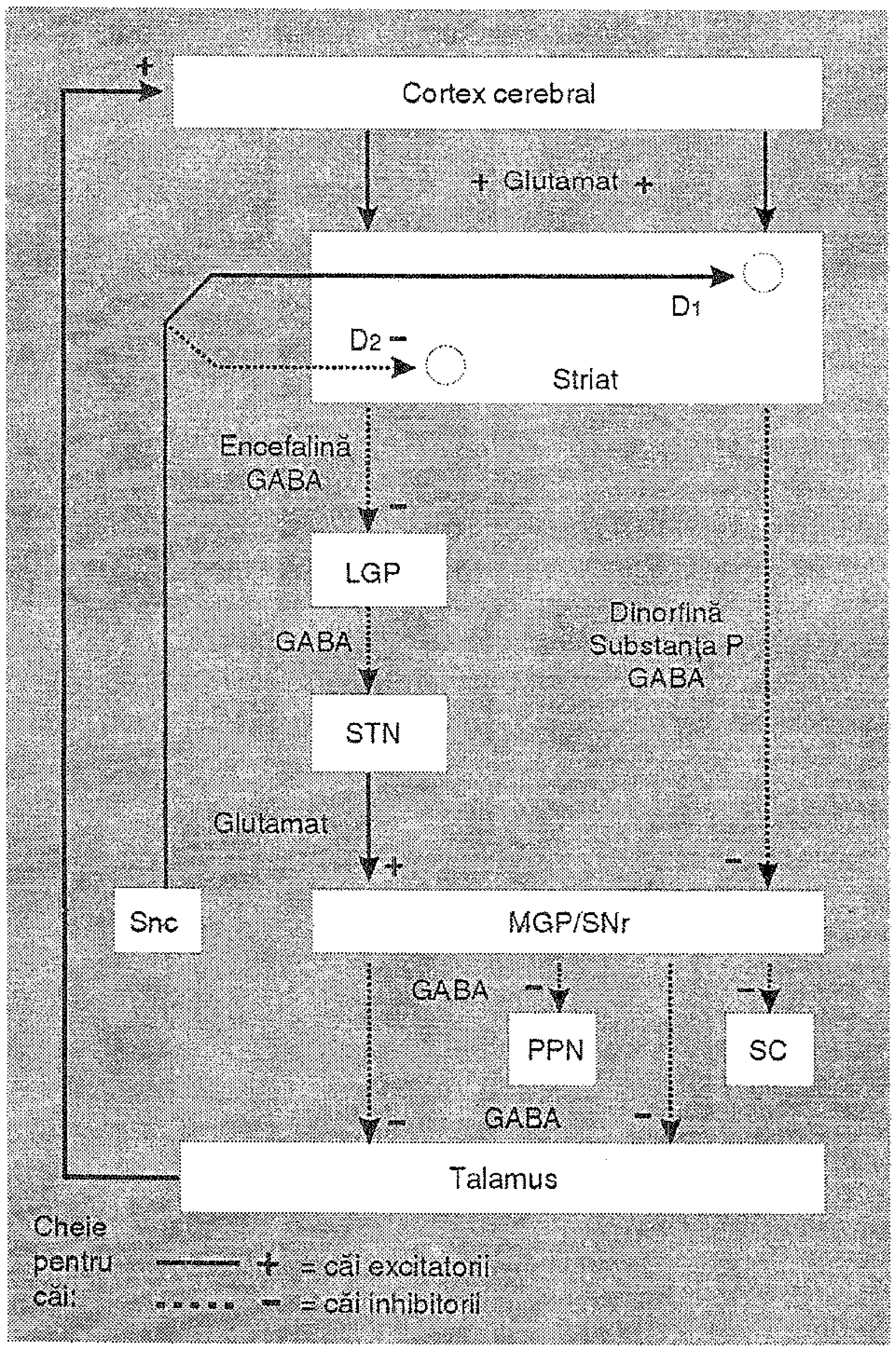


Fig. 3.8. Schemă simplificată care arată principalele conexiuni ale ganglionilor de la bază. Sinapsele excitatorii sunt indiacte cu "+" iar cele inhibitorii cu "-". D_1 - receptori dopaminici D_1 ; D_2 - receptori dopaminici D_2 ; *GPL* şi *GPM* - globus pallidus lateralis şi respectiv medialis; *STN* - nucleus subtalamic; *SNr* şi *SNc* - substantia nigra pars reticulata şi respectiv pars compacta; *PPN* - nucleus pedunculopontin; *CS*- colliculus superior.

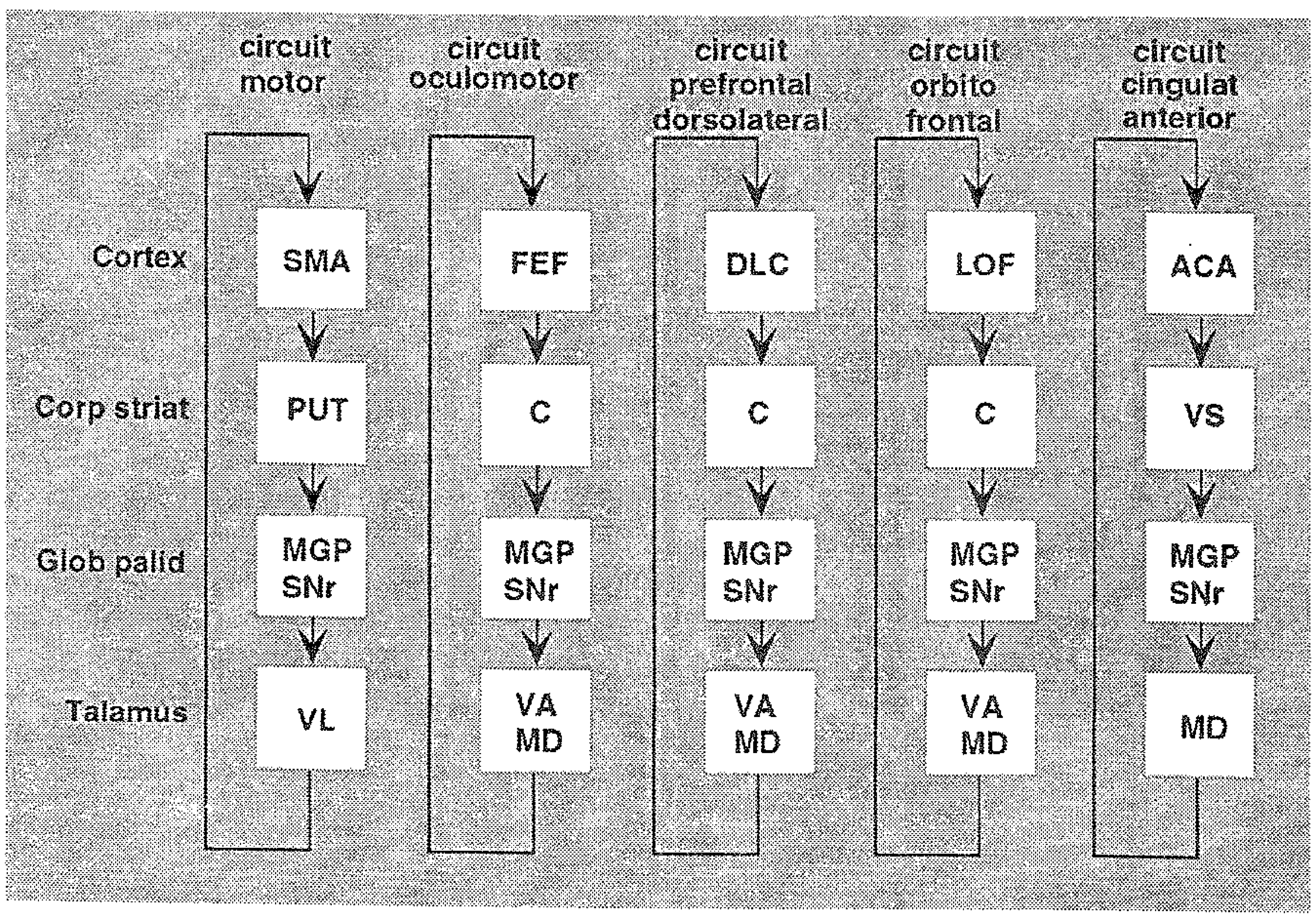


Fig. 3.9. Schemă simplificată a circuitelor între ganglionii bazali, talamus şi cortex (după Alexander ş.a. 1986, cu permisiune). Aceleaşi abreviaţii ca în fig. 3.8, în plus: SMA- aria motorie suplimentară; AOF- arii oculomotorii frontale; CPD- cortexul prefrontal dorsolateral; AOL- aria orbitofrontală laterală; ACA- aria cingulată anterioară; PUT- putamen; C- caudat; SV- striatul ventral; VL- nucleul talamic ventral lateral; VA- nucleul talamic ventral anterior; DM- nucleul talamic dorsomedial. Părţi separate striate, palidale şi talamice au reprezentate căile proprii (segregate pentru cele trei structuri).

Stimularea preferențială a receptorilor dopaminergici D_2 inhibă primii neuroni ai căii indirecte către globul palid lateral, ce conține enkefalină și GABA. Acești neuroni inhibă neuronii subtalamici care, la rândul lor, folosind probabil glutamatul, excită celulele globului palid medial și ale substanței negre *pars reticulata*. La rândul lor, acestea folosesc GABA pentru a inhiba neuronii talamici care, în final, completează circuitul cu o cale excitatorie talamocorticală.

Acest model poate fi folosit pentru a prevedea consecințele funcționale ale supra- sau subactivității părților componente atât în statusul patologic uman cât și experimental, la animale. În cele din urmă, studiile autoradiografice cu 2-deoxiglucoză pot fi folosite pentru a confirma asemenea predicții și pentru a valida modelul. Astfel, consecințele pierderii celulelor părții compacte a substanței negre ce survine în boala Parkinson pot fi următoarele: de-a lungul căii directe apare o scădere a stimulării celulelor striatale care inhibă în mod normal neuronii globului palid medial/substanței negre pars reticulata, astfel încât aceștia din urmă devin hiperactivi. De-a lungul căii indirecte, există o scădere a inhibiției (deci o hiperactivitate) a neuronilor care inhibă globul palid lateral care va deveni deci hipoactiv. În orice caz, acestea conduc la mai puțină inhibiție (deci hiperactivitate) a nucleului subtalamic (STN) care crește inputul excitator către globul palid medial/substanța neagră pars reticulata (deja hiperactive prin calea directă). La rândul ei, această hiperactivitate inhibă talamusul, deci activitatea corticală. Acest model presupune că lezând nucleii subtalamici hiperactivi sau părți ale globului palid medial se obține ameliorarea parkinsonismului și, într-adevăr, acest fapt a fost comunicat recent în experimente pe primate care au fost tratate cu MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6 -tetrahidroxipiridină) și la pacienți cu boală Parkinson.

Modelul poate fi folosit, de asemenea, pentru a înțelege mișcările patologice hiperkinetice. Hemibalismul (coree severă unilaterală proximală) este în mod clasic provocat de o leziune distructivă a nucleului subtalamic sau a vecinătății acestuia. În această situație, un nucleu subtalamic subactiv va elibera talamusul și deci cortexul de inhibiția părții mediale a globului palid/substanța neagră *pars reticulata*, iar această secvență a fost demonstrată prin experimente cu 2-deoxiglucoză la animale.

Tot ceea ce a fost menționat până acum se referă la funcțiile motorii în mod tradițional echivalate cu funcțiile ganglionilor bazali. În orice caz, complexitatea și diversitatea anatomiei circuitelor și funcției ganglionilor bazali devenind evidentă, s-a dezvoltat conceptul a numeroase circuite funcționale între ganglionii bazali, talamus și cortex. Însă anumite eferențe corticale sunt canalizate către striat și nu prin intermediul acestor circuite complexe, permițând astfel procesări funcționale independente în ganglionii bazali. Au fost propuse cinci astfel de circuite: *1* – motor și *2* – oculomotor, implicate în funcția senzorimotorie a corpului și globilor oculari; *3* – prefrontal dorsolateral și *4* – orbito-frontal, implicate în aspectele cognitive ale comportamentului și *5* – circuitul cingulat anterior corelat funcțiilor limbice. O reprezentare simplificată a acestor bucle este dată în fig. 3.9.

Ultimul deceniu a adus progrese remarcabile în cunoașterea anatomiei striatale și a neurochimiei. Tehnici morfologice au demonstrat o varietate de tipuri neuronale striatale. Acestea sunt fie neuroni de proiecție (tipul I spinos mediu, marea majoritate, și tipul II spinos mare) sau neuroni intrinseci (tipurile I-III fără spini). Totuși, striatul ca ansamblu pare mai degrabă amorf din punct de vedere al morfologiei neuronale, cel puțin până când markerii neurochimici sunt folosiți, tehnică ce deschide noi puncte de vedere în această privință. Astfel, neuronii de proiecție tip I mediu spinoși reprezintă principalele ținte ale transmiterii nigrale dopaminergice și fac contact sinaptic cu interneuronii mari fără spini, colinergici. Primele celule sunt pierdute în mod selectiv în coreea Huntington, ducând la pierderea transmițătorului inhibitor GABA, împreună cu colocalizata metenkefalină sau substanță P. Prin contrast, interneuronii fără spini de tip I, care conțin neuropeptida Y și somatostatina, și tipul II de interneuroni fără spini, ce conțin acetilcolină, sunt neimplicați în boala Huntington.

Este de acum recunoscut faptul că neuronii striatali sunt organizați într-un tipar mozaicat ce cuprinde zone sau striozomi, cu nivelurile crescute de receptori µ-opiacei și niveluri scăzute de acetilcolinesterază intricate cu o matrice celulară cu un conținut crescut de acetilcolinesterază, somatostatină și calbindină. Zonele și matricele descrise mai sus primesc diferite aferențe de la mezencefal, talamus și cortex. În special straturile profunde ale cortexului prefrontal sau limbic tind să se proiecteze în striozomi iar straturile mai superficiale ale cortexului senzorimotor în matrice. Zonele (striozomii) se proiectează preponderent în substanța neagră *pars compacta*, în timp ce neuronii matriciali pot lua calea directă sau indirectă către globul palid medial/substanța neagră *pars reticulata*.

Aspecte clinice (a se vedea și capitolul 10)

Pe baza celor prezentate anterior, nu se mai poate afirma că patologia ganglionilor bazali induce doar semne și simptome motorii. Astfel, pacienții cu boală Parkinson, cu boala Huntington și cu boala Steele-Richardson, care, toate implică în mod principal (dar nu exclusiv) ganglionii bazali, se pot întâlni tulburări afective, "demențe subcorticale" sau "deficite de lob frontal". Prin proiecțiile sale către coliculul superior, activitatea anormală a substanței negre *pars reticulata* poate fi responsabilă de tulburările de motilitate ale globilor oculari observate, de exemplu, în boala Parkinson (latență întârziată în inițierea mișcărilor voluntare).

Oricum, este un fapt stabilit că cele mai evidente trăsături clinice ale bolilor ganglionilor bazali rămân cele din sfera motorie, cuprinzând tremorul, rigiditatea, akinezia și modificările posturale, dovedite în boala Parkinson și tulburările hiperkinetice de motilitate ca de exemplu coreea și distonia observate în boala Huntington și la pacienții parkinsonieni tratați cu levodopa.

Tremorul clasic din boala Parkinson este lent (4–6 Hz) și dispare sau se diminuează la mișcare, pentru a reapărea o dată ce a fost adoptată o nouă postură. În studiile pe animale, o leziune la nivelul substanței negre pare a fi necesară, dar nu suficientă, pentru a provoca acest tremor, deși acesta pare a fi datorat unei leziuni pure a substanței negre la unele primate și la ființe umane care au suferit intoxicații cu MPTP. Desigur, patologia bolii Parkinson implică mai mult decât simpla leziune a substanței negre (deși aceasta este de departe cea mai importantă). Cu toate acestea, nu s-a observat nici o diferență în neuropatologie între boala Parkinson cu sau fără tremor sau cu sau fără rigiditate. Un al doilea tip de tremor, mai rapid, postural (de 6–8 Hz) poate fi observat împreună cu, sau înlocuind tremorul de repaus din boala Parkinson. Ca fenomen, acesta poate fi imposibil de diferențiat de tremorul esențial, pentru care încă nu s-a descoperit substratul morfopatologic. O componentă de acțiune sau terminală a tremorului a fost de asemenea observată.

Akinezia este un simptom complex reprezentând lentoare de mișcare (bradikinezia), sărăcie de mișcare, diminuare progresivă și oboseală în cazul mișcărilor alternante rapide și dificultate în inițierea și în desfășurarea mișcărilor ca și în îndeplinirea actelor motorii simultane. Modificările descărcărilor neuronale în corelație cu mișcarea par a surveni mai târziu în ganglionii bazali decât în cortexul motor. S-a sugerat deci că ganglionii bazali sunt mai implicați în folosirea informației de la mișcări precedente pentru a influența ariile premotorii în alegerea parametrilor corecți pentru declanșarea programelor motorii consecutive. În boala Parkinson, levodopa face reversibilă în mod evident akinezia, deși, uneori, o caracteristică, de exemplu bradikinezia

(lentoarea mişcărilor) se poate ameliora, în timp ce o alta, ca de exemplu sărăcirea mişcărilor spontane poate rămâne neinfluenţată. Talamotomia sau stimularea talamică nu ameliorează akinezia la fiinţa umană, dar stimularea nucleului subtalamic sau a globului palid medial, sau palidotomia selectivă o pot face.(În această ultimă situaţie, stimularea electrică cu frecvenţă înaltă modifică în mod temporar şi reversibil funcţia unui mic volum de ţesut din jurul vârfului electrodului).

Rigiditatea însoţeşte aproape întotdeauna akinezia. Rezistenţa la mobilizarea pasivă este aceeaşi pentru flexie şi extensie, deşi uneori este mai importantă în prima, ceea ce explică postura în flexie sau simiană a bolnavului. Ea este descrisă ca hipertonie musculară în "ţeavă de plumb" sau, dacă există tremor supraadăugat (atât vizibil cât şi invizibil), ca "roată dinţată". Modificări ale reflexelor tonice de întindere sunt bănuite a contribui la fiziopatologia rigidităţii.

Ca şi akinezia, atât tremorul cât şi rigiditatea răspund la levodopa. Spre deosebire de akinezie, ambele răspund la talamotomie, dar leziunea trebuie să fie mai mare pentru rigiditate decât pentru tremor.

Instabilitatea posturală este o altă caracteristică a parkinsonismului. Aceasta este datorată, în parte, răspunsurilor anticipative şi ajustărilor posturale asociate mişcării şi problemelor legate de controlul mişcărilor corporale. Spre deosebire de caracteristicile anterioare, aceasta poate fi frecvent rezistentă la levodopa.

Dintre tulburările hiperkinetice ale mişcărilor, coreea (în cazul bolii Huntington) şi distonia (când este secundară unei boli cerebrale evidenţiabile) pot fi legate de boli ale ganglionilor bazali (a se vedea capitolul 10). Deşi coreea poate fi produsă de leziuni ale nucleului subtalamic la maimuţe sănătoase, sau prin tratament dopaminergic cronic la primate cu un circuit nigrostriatal lezat, nu s-a dovedit încă a fi posibilă producerea spontană a coreei la animale provocând numai o leziune a nucleului caudat analoagă celei din boala Huntington. În mod asemănător, deşi distonia poate fi observată la oameni după lezarea putamenului (în principal) nucleului caudat sau talamusului, nici aici nu există un model animal validat deşi ea poate fi indusă prin droguri dopaminergice la primate la care s-a administrat MPTP.

Bibliografie

Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). *The functional anatomy of basal ganglia disorders.* În: *Trends in Neurosciences* 12, 366-75. (An excellent synthesis of anatomical and functional aspects of the basal ganglia.)

Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.* În: *Annual Review of Neuroscience* 9, 357-81.

Carpenter, M.B. (1991). Core text of neuroanatomy, (4th edn). Williams and Wilkins, Baltimore. (The best medium -sized all-round textbook of neuroanatomy.)

Crossman, A.R. (1990). *A hypothesis on pathophysiological mecanisms that underlie levodopa-or dopamine agonist - induced dyskinesia in Parkinson's disease: Implications for future strategies in treatment.* În; *Movement Disorders* 5, 100-8.

Gerfen, C.R. (1992). *The neostriatal mosaic: multiple levels of compartimental organisation.* În: *Trends in Neurosciences* 15, 33-9.

Goetz, C.G., DeLong, M.R., Penn, R.D., and Bakay, R.A.E. (1993). *Neurosurgical horizons in Parkinson's disease.* În: Neurology 43, 1-7.

Graybiel, A.M. (1989). *Dopaminergic and cholinergic systems in the stratum.* În: *Neural mechanisms in disorders of movement* (ed. A. Crossman and M.A. Sambrook), pp. 3-15. Libbey, London.

Hassler, R. (1959). *Anatomy of the thalamus.* În: *Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain* (ed. G.Schaltenbrand and P. Bailey), pp 230-90. G. Thieme, Stuttgart.

Marsden, C.D. (1990). *Neurophysiology.* În: *Parkinson's disease* (ed. G.N. Stern), pp. 57-98. Chapman and Hall, London. (A simple, clear, and masterly overview of the physiological mechanisms underlying the clinical features of parkinsonism).

Rothwell, J.C. (1994). *Control of humans voluntary movement.* 2nd edn. Croom Helm. London. (A short textbook on the physiology of human motor disorders.)

Walker, A.E. (1938). *The primate thalamus.* University of Chicago Press.

3.4. Căile vizuale

R.W. ROSS RUSSELL

(Traducerea: Mircea Oprică)

Structură şi funcţie

Fiecare nerv optic are patru regiuni:

1) papila şi extremitatea anterioară a nervului din interiorul globului ocular;

2) porţiunea orbitală;

3) porţiunea canaliculară care traversează gaura optică din osul sfenoid;

4) porţiunea intracraniană care ajunge până la chiasma optică.

Opt la sută din fibrele mielinice ale nervului optic sunt axoni ai celulelor ganglionare retiniene mici care proiectează în stratul parvocelular al nucleului geniculat lateral. Restul axonilor aparţin celulelor ganglionare mari care proiectează fie în stratul magnocelular al nucleului geniculat lateral fie prin fibre subţiri direct în trunchiul cerebral. Densitatea celulelor ganglionare retiniene este maximă în centrul retinei şi majoritatea fibrelor nervoase de toate tipurile servesc vederii centrale. Toate celulele ganglionare (mari şi mici) primesc aferenţe de la celulele cu conuri, dar numai celulele ganglionare mici servesc vederii colorate. Fiecare nerv optic este învelit într-o teacă durală rezistentă iar pia şi arahnoida se continuă cu spaţiul subarahnoidian intracranian.

Vascularizaţia porţiunii orbitale a nervului optic se realizează prin artera oftalmică şi arterele ciliare scurte, cu o contribuţie neînsemnată din partea arterei centrale a retinei. Porţiunea intracraniană este vascularizată prin numeroase ramuri mici din arterele cerebrale anterioare şi oftalmice. Pe măsură ce nervii optici se apropie de chiasmă, axonii din partea nazală a retinei (60% din totalul axonilor) se separă de restul axonilor, se încrucişează şi apoi participă la formarea tractului optic. Fibrele superioare şi inferioare ale nervului optic au un traiect uşor diferit (a se vedea fig. 3.10). Axonii celulelor care servesc părţile centrale ale câmpului vizual ocupă centrul nervului optic şi se încrucişează în partea posterioară a chiasmei. Poziţia chiasmei este variabilă, de obicei ea fiind situată deasupra şeii turceşti; cele mai importante raporturi sunt cu hipofiza (inferior) şi cu sinusurile cavernoase şi arterele carotide (lateral). Vascularizaţia chiasmei se face prin ramuri mici provenite din partea terminală a arterei carotide, artera cerebrală anterioară şi artera comunicantă anterioară.

Tracturile optice se întind de la chiasmă la corpul geniculat lateral, înconjurând pedunculii cerebrali. În partea anterioară a tractului optic, fibrele maculare se găsesc medial, dar ulterior ocupă o poziţie dorsală. În corpul geniculat lateral, axonii din porţiunile corespondente ale celor două retine se termină în coloane verticale de celule. Majoritatea axonilor din tracturile optice fac sinapsă în acest loc, dar câţiva axoni trec de acest nucleu şi se îndreaptă spre coliculii superiori şi tectum. Aceştia din urmă sunt implicaţi în reflexul fotomotor şi în reflexele oculogire care orientează ochii în direcţia stimulului vizual.

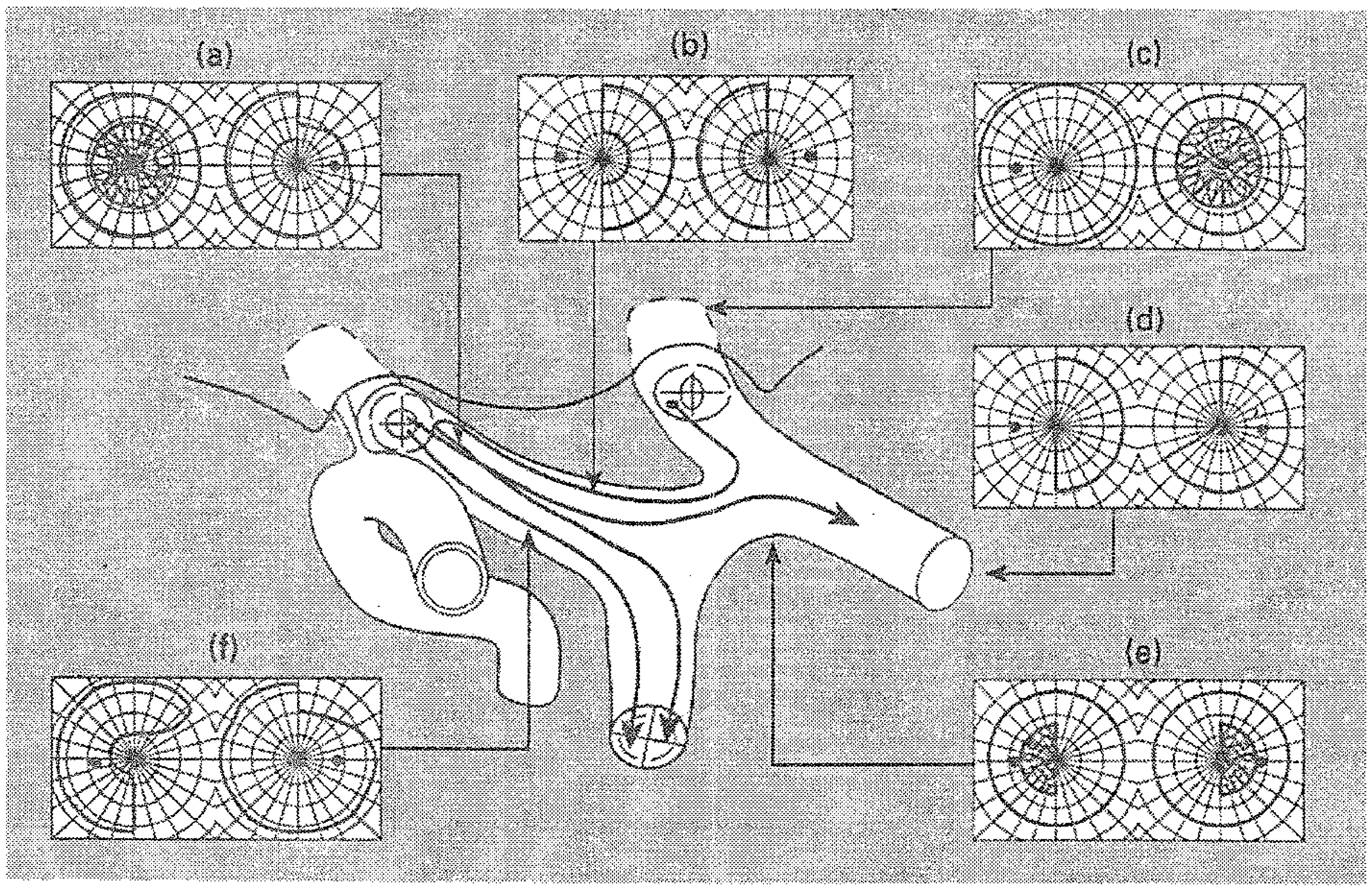


Fig. 3.10. Chiasma optică şi artera carotidă stângă în vedere posterioară, pentru a arăta defectele de câmp vizual produse prin leziuni cu localizare variabilă: *a* - leziune la joncţiunea nervului optic cu chiasma- scotom central la ochiul stâng, defect temporal superior la ochiul drept (observaţi traiectul fibrelor inferioare încrucişate ale nervului optic drept); *b* - leziune chiasmatică centrală care întrerupe toate fibrele încrucişate- hemianopsie bitemporală totală; *c* - leziuni de nerv optic drept- scădere generală a câmpului vizual cu scotom central; *d* - leziunea tractului optic drept- hemianopsie homonimă stângă (incongruentă); *e* - leziune care afectează partea posterioară a chiasmei (fibrele încrucişate de la porţiunile centrale ale câmpului vizual) - hemianopsie bitemporală sub formă de scotoame; *f* - leziune care afectează partea stângă a chiasmei- defecte centrale şi nazale de câmp vizual la ochiul stâng, cvadranopsie temporală superioară la ochiul drept.

Radiaţia optică începe la nucleul geniculat, se răspândeşte pentru a forma un tract lat de substanţă albă şi se termină în cortexul striat. Fibrele superioare trec prin lobul parietal în drumul lor spre buza superioară a fisurii calcarine; fibrele inferioare au un traiect mai lung prin lobul temporal, pentru a se termina pe buza inferioară a fisurii calcarine.

Vascularizaţia radiaţiei optice este complexă; prima porţiune este vascularizată de artera coroidiană posterioară, porţiunea superioară de artera cerebrală medie iar partea inferioară de artera cerebrală posterioară.

Cortexul vizual primar (striat) ocupă faţa medială a părţii posterioare a fiecărui lob occipital. Cea mai mare parte a sa se găseşte în jurul fisurii calcarine. Proiecţiile de la jumătăţile retiniene corespondente se termină astfel încât fiecărui punct de pe retină îi corespunde un punct în coloane celulare aranjate precis, sub forma unei hărţi retinotopice. Unii neuroni corticali răspund la stimuli veniţi de la ambii ochi iar alţii la stimuli veniţi de la un singur ochi. Părţile centrale ale câmpului vizual au o reprezentare corticală relativ mai întinsă decât părţile mai periferice. Acestea se proiectează la nivelul polului posterior sau în vecinătatea acestuia, în timp ce părţile periferice se proiectează mai anterior.

Coloanele neuronale din cortexul striat sunt adaptate astfel încât să detecteze marginile şi planurile vizuale; analiza ulterioară a semnalului vizual în ceea ce priveşte culoarea, mişcarea, vederea stereoscopică şi forma este realizată printr-o serie de relee paralele spre cortexul prestriat din lobul occipital şi, de asemenea, spre lobul parietal şi temporal. Există două căi principale: una superioară, occipitoparietală implicată în detectarea mişcării şi localizarea stimulilor vizuali şi una inferioară, sau occipito-temporală implicată în detectarea formelor şi culorilor. Releele ulterioare spre cortexul parietal şi temporal completează procesul recunoaşterii şi sistematizării vizuale. În aceste arii se produce un transfer extensiv de informaţii prin corpul calos; proiecţia contralaterală strictă este pierdută, ambele câmpuri vizuale fiind reprezentate aici. În plus, specializarea fiecărei emisfere este evidentă la acest nivel, lobul parietal nou-dominant (normal dreptul) fiind implicat în recunoaşterea caracteristicilor spaţiale ale obiectului, în timp ce lobii parietal şi temporal din emisfera dominantă sunt implicaţi în recunoaşterea funcţiei şi numelui obiectului. În mod similar, lobul temporal drept are rol în stocarea şi actualizarea memoriei vizuale, în timp ce lobul temporal stâng are rol mai important în memoria verbală.

Leziuni ale căilor vizuale (fig. 3.11)

Nervul optic

O mare varietate de procese patologice pot afecta unul sau ambii nervi optici, în oricare punct de pe traiectul acestora. Leziunile anterioare, din interiorul orbitei tind să producă, pe lângă scăderea acuităţii vizuale, exoftalmie şi oftalmoplegie. Harta câmpului vizual arată de obicei o scădere generală a acestuia cu un scotom central absolut sau relativ, dar defectele arcuate (fasciculare) pot apărea în leziuni situate lângă papilă. Se produce scăderea acuităţii vizuale iar vederea colorată este afectată timpuriu. În leziuni unilaterale, amplitudinea răspunsului pupilar direct la lumină este redusă de partea afectată (defect aferent relativ).

În cazurile acute papila poate fi edemaţiată, iar în cele cronice devine atrofică.

Edemul papilar are cauze variabile (tabelul 3.6). Termenul de edem papilar este rezervat, convenţional, pentru edemul produs prin creşterea presiunii intracraniene. Acesta este, de regulă, bilateral, nu afectează semnificativ vederea şi se însoţeşte de alte elemente ale creşterii presiunii intracraniene cum sunt cefaleea, voma şi alterarea nivelului de conştienţă. Examenul câmpului vizual arată mărirea petei oarbe şi uşoară îngustare periferică. Afectarea bilaterală, de scurtă durată a vederii reprezintă o caracteristică a edemului papilar sever care poate duce ulterior la pierderea permanentă a vederii.

Pseudoedemul papilar se referă la anomalii congenitale care se aseamănă cu edemul papilar dar apare în absenţa creşterii presiunii intracraniene. Acesta se caracterizează prin aspectul granular al papilei; poate fi transmisă autosomal dominant şi poate determina pierderea progresivă a vederii şi hemoragii retiniene. Pe papilă poate fi văzută, de obicei, o excrescenţă perlată iar un examen TC care arată un mic depozit calcificat este patognomonic.

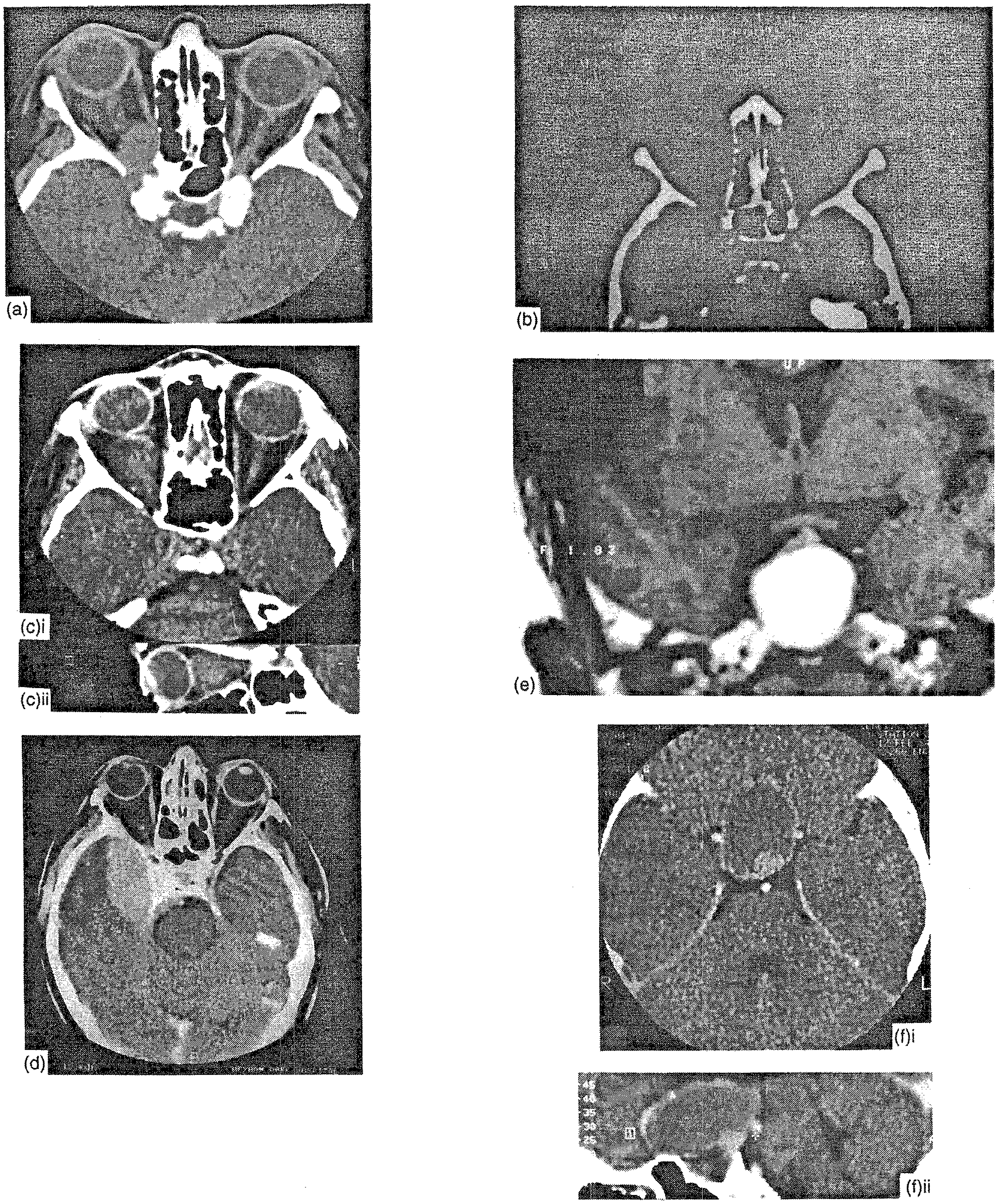


Fig. 3.11. Leziuni ale căilor vizuale: *a* - meningiom orbital: CT la o femeie de 45 de ani cu exoftalmie progresivă şi pierderea vederii la ochiul stâng; *b* - boală oculară distiroidiană: CT orbitală axială la o femeie de 34 de ani, cu exoftalmie bilaterală, edem papilar şi pierderea vederii prin compresia nervilor optici de către muşchii oculari edemaţiaţi şi infiltraţi; *c* - gliom de nerv optic- CT la un copil de 14 ani cu scăderea progresivă a acuităţii vizuale la ochiul stâng; i - TC axială prin partea mijlocie a orbitei; ii - CT sagitală prin nervul optic; *d* - meningiom paraselar: CT la o femeie de 50 de ani cu meningiom de aripă sfenoidală extins la nervul optic stâng şi la sinusul cavernos; *e* - adenom hipofizar: RMN la o femeie de 37 de ani cu hemianopsie bitemporală produsă prin extensia superioară a unui prolactinom hipofizar- chiasma este tensionată pe partea superioară a tumorii; *f* - craniofaringiom: CT la un bărbat de 25 de ani cu întârzierea creşterii şi dezvoltării sexuale, atrofie optică şi hemianopsie bitemporală; tumora chistică ocupă porţiunea supraselară şi provine din hipotalamus; i - CT axială; ii - reconstrucţie sagitală.

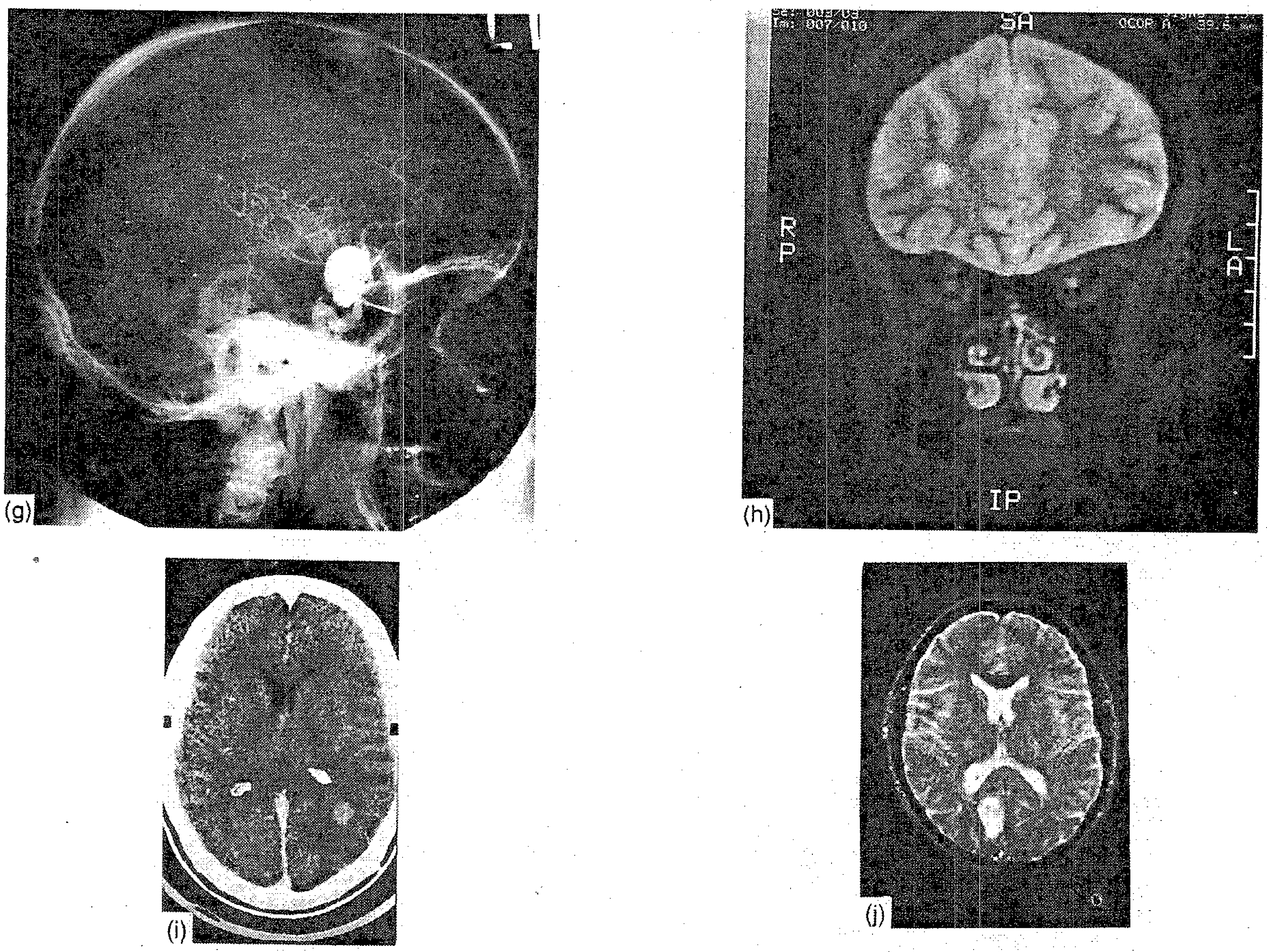


Fig. 3.11 (*continuare*) *g* - anevrism carotidian: angiogramă la o femeie de 65 de ani cu scădere progresivă a acuităţii vizuale prin anevrism supraselar gigant care comprimă chiasma; *h* - scleroză multiplă: RMN coronală prin lobii frontali la un pacient de 28 de ani cu nevrită optică stângă; leziuni cu semnal înalt se văd în nervul optic şi în substanţa albă emisferică; *i* - gliom: CT la un bărbat de 46 de ani cu crize epileptice, hemianopsie homonimă stângă şi dispraxie de îmbrăcare; gliom malign care interesează radiaţia optică dreaptă; *j* - infarct cerebral: RMN axială la o femeie de 56 de ani cu hemianopsie homonimă dreaptă cu debut brusc; este un infarct cerebral în teritoriul arterei cerebrale posterioare produs prin embolizare din atriul stâng.

***Tabelul 3.6.* Edemul papilar; cauze şi caracteristici**

	Congenital	Edem papilar	Papilita	Ischemie
Lateralitate	Unilateral sau bilateral	Bilateral	Unilateral	Unilateral
Acuitate	De obicei normală	Normal până în stadiile avansate	Pierdere precoce	De obicei afectată
Vederea colorată	De obicei normală	Normală	Pierdere precoce	Pierdere precoce
Pupile	Normale	Normale	DPAR[a]	DPAR[a]
Câmpul vizual	Normal / pierdere variabilă	Mărirea petei oarbe	Scotom central	Defect altitudinal
Papila	Vase anormale ca mărime, formă	Edem	Edem	Edem, palid
Fundul de ochi	Poate exista pigment coroidal	Normal	Normal	Modificări vasculare
Cauze comune		Tumori intracerebrale, intraorbitale, hematoame, ocluzii de sinusuri venoase, tromboză de venă retiniană, retenţie de CO_2	Nevrită optică	Hipertensiune, diabet, arterită

[a]DPAR, defect pupilar aferent relativ

Edemaţierea papilei prin demielinizare, inflamaţie sau ischemie se numeşte papilită. Caracteristicile sunt similare edemului papilar, dar pierderea acuităţii vizuale şi a câmpului vizual sunt mai importante.

Atrofia optică poate fi consecinţa unei varietăţi de afecţiuni ale papilei; discul devine alb şi ceros prin glioză, pierdere axonală şi reducerea vascularizaţiei. Marginile papilei rămân bine delimitate şi vasele retiniene sunt normale. Dacă atrofia a fost precedată de edem papilar, marginile acesteia pot fi estompate iar vasele retiniene pot fi fibrozate (atrofie optică poststază).

Boli demielinizante

Sunt unele dintre cele mai frecvente cauze de leziuni ale nervului optic şi afectează de obicei tinerii; este adesea primul semn al sclerozei

multiple. Demielinizarea este parcelară, poate afecta orice zonă a nervului optic, iar în cazurile acute, papila poate fi edemaţiată. Atrofia o succede într-un stadiu ulterior. Durerea oculară este frecvent prezentă şi este accentuată de mişcările oculare. Poate apărea orice grad de pierdere a vederii, iar defectul obişnuit de câmp vizual este scotomul central, cu pierderea în mod particular a vederii colorate. Conducerea impulsului nervos prin segmentele demielinizate ale nervului optic este foarte sensibilă la variaţii mici de temperatură şi pacienţii observă adesea o deteriorare marcată a vederii la efort sau la încălzire externă (fenomenul Uthoff). În pofida severităţi iniţiale, majoritatea pacienţilor prezintă o bună recuperare funcţională în câteva săptămâni. Totuşi, în decurs de 5 ani, două treimi vor dezvolta şi alte semne de scleroză multiplă. Potenţialele evocate corticale la un stimul standard sunt întârziate semnificativ (vezi subcapitolul 2.3) şi această anomalie constituie baza unui test sensibil în scleroza multiplă. El poate fi pozitiv chiar la pacienţi fără simptome vizuale.

Leziuni compresive şi infiltrative

Compresia tumorală a nervului optic este de regulă extrinsecă şi afectează partea posterioară a nervului, lângă gaura optică. Pot apărea exoftalmie şi oftalmoplegie. Cele mai comune cauze sunt meningioamele cu originea în teaca nervului sau în marginile canalului optic, limfoame, plasmocitoame, carcinoame nasofaringiene sau metastaze. Carcinoamele metastatice pot infiltra orbita şi produc neuropatie optică indoloră progresivă fără exoftalmie. În boala oculară distiroidiană compresia nervului se poate produce prin hipertrofierea semnificativă a muşchilor extraoculari. În interiorul cutiei craniene nervul optic poate fi comprimat direct sau indirect la nivelul marginilor rigide ale durei prin leziuni ca meningioame, adenoame hipofizare, anevrisme carotidiene sau artere carotide ectatice. Compresiuni intrinseci apar în gliomul de nerv optic, o tumoare care apare în copilărie şi este asociată frecvent cu neurofibromatoza.

Leziuni inflamatorii

Inflamaţia acută sau cronică a sinusurilor etmoidale şi sfenoidale se poate extinde la orbită, constituind o cauză rară de nevrită optică. Infecţiile fungice ca mucormicoza sau aspergiloza, care afectează diabeticii şi persoanele imunocompromise, tind să aibă această localizare ca şi granuloamele din sarcoidoză şi granulomatoza Wegener. În interiorul cutiei craniene, unul sau ambii nervi optici pot fi afectaţi într-o meningită cronică bazală produsă de infecţii ca tuberculoza, sifilisul, criptococoza. Nervii optici pot fi afectaţi prin infecţii virale specifice ca herpesul zoster sau consecutiv unor reacţii imunologice secundare infecţiei virale sau vaccinării.

Leziuni vasculare (neuropatia optică ischemică)

Această cauză frecventă afectează de regulă pacienţii vârstnici cu boală degenerativă arterială sau cu arterită craniană. Extremitatea anterioară a nervului optic este o arie vulnerabilă datorită vascularizaţiei deficitare prin arterele ciliare posterioare. Scăderea acuităţii vizuale este rapidă şi indoloră, iar discul optic apare edemaţiat şi palid. În varianta nonarteritică deficitul de câmp vizual este adesea altitudinal şi parţial iar acuitatea vizuală centrală poate fi păstrată. În varianta arteritică, pierderea vederii este adesea totală. În ambele variante există tendinţa extinderii la ochiul contralateral, după un scurt interval. Tratamentul cu doze mari de corticoizi pare să suprime procesul arteritic şi să prevină afectarea ochiului contralateral, dar are un efect minim în variantele nonarteritice.

Ambliopiile toxice şi nutriţionale

Aceste afecţiuni sunt caracterizate prin absenţa durerii, progresie lentă, pierderea bilaterală a vederii reprezentată prin scăderea acuităţii, scotom central şi centrocecal şi un grad variabil de atrofie optică. Ele apar în malnutriţii generalizate sau în caz de deficienţe specifice (vitamina B_1, B_{12}, sau deficit de folaţi). Sindromul poate fi consecinţa expunerii cronice la o varietate de substanţe toxice sau medicamente ca: alcool (adesea în combinaţie cu abuzul de tutun), etambutol, izoniazidă, hidroxichinolone halogenate, clorpropamidă, cloramfenicol, streptomicină, D-penicilamină, ergotamină, digitală şi metale grele.

Atrofia optică ereditară

Există mai multe variante de atrofie optică ereditară, dintre care cea mai bine caracterizată este atrofia optică Leber. Aceasta provoacă pierderea severă a vederii la pacienţi tineri în plină stare de sănătate, începând din decada a doua de vârstă. Aproximativ 85% dintre pacienţi sunt bărbaţi şi 18% dintre femeile purtătoare sunt afectate. Debutul poate fi acut şi unilateral. În stadiile iniţiale discurile optice pot fi edemaţiate, cu arteriolele retiniene tortuoase şi teleangiectazii precapilare, dar atrofia optică devine evidentă în curs de câteva luni. Boala este moştenită pe linie feminină, iar transmiterea este legată de o mutaţie la nivelul ADN-ului mitocondrial. Au fost identificate trei astfel de mutaţii la familiile afectate. Boala progresează până la pierderea completă a vederii centrale, dar produce rareori orbire completă. Nu există tratament care să împiedice progresia bolii. Ocazional apar şi alte simptome şi semne neurologice ca distonie, ataxie sau de afectare a tractului corticospinal.

Au mai fost descrise şi alte tipuri de atrofie optică ereditară, transmise autosomal dominant.

Chiasma optică

Axonii proveniţi de la porţiunile nazale ale retinei, care se încrucişează la nivelul chiasmei, prezintă un risc crescut de afectare în leziuni compresive. Multe leziuni afectează, de asemenea, şi axonii neîncrucişaţi şi pierderea acuităţii vizuale este regula, spre deosebire de leziunile cortexului occipital, în care acuitatea vizuală este păstrată. Defectul clasic în leziunile chiasmatice este hemianopsia bitemporală cu demarcare netă la nivelul meridianului vertical. Majoritatea pacienţilor au atrofie optică.

Leziunile centrale produc o afectare simetrică de câmp vizual care interesează ambii ochi în mod egal, dar există două varietăţi importante în caz de leziuni plasate excentric: o leziune la joncţiunea nervului optic cu chiasma poate produce un scotom central ipsilateral şi cvadrananopsie temporală superioară la ochiul contralateral. O leziune care afectează partea laterala a chiasmei poate produce afectarea nazală şi centrală a câmpului vizual ipsilateral şi cvadrananopsie temporală superioară la ochiul contralateral. Majoritatea leziunilor importante care afectează chiasma sunt compresive, iar caracteristicile principale sunt arătate în tabelul 3.7.

Tabelul 3.7. **Leziunile chiasmei optice**

	Debut	Câmp vizual	Discul optic	Trăsături asociate	Tratament
Hipofizare	Adulţi	Hemianopsie bitemporală	Atrofie	Endocrine, prolactină, STH[a], ACTH[b]	Chirurgical, bromocriptină, radioterapie
Meningiom paraselar	Adulţi, F > B	Hemianopsie bitemporală asimetrică	Atrofie	Nu prezintă	Chirurgical
Craniofaringiom	Orice vârstă	Hemianopsie bitemporală omonimă	Atrofie, edem papilar (copii)	Întârzierea creşterii şi dezvoltării sexuale	Chirurgical, radical sau paleativ, radioterapie ?
Gliom de nerv optic / chiasmatic	Copii	Variabil	Atrofie	Neurofibrom	Creştere foarte lentă, posibil radiosensibil
Anevrism carotidian	Vârstnici, F > B	Sindrom chiasmatic lateral	Atrofie (tardivă)	Durere, rar HSA[c]	De obicei conservator, ligatură carotidiană ?

[a] STH, hormon de creştere
[b] ACTH, hormon adrenocorticotrop
[c] HSA, hemoragie subarahnoidiană

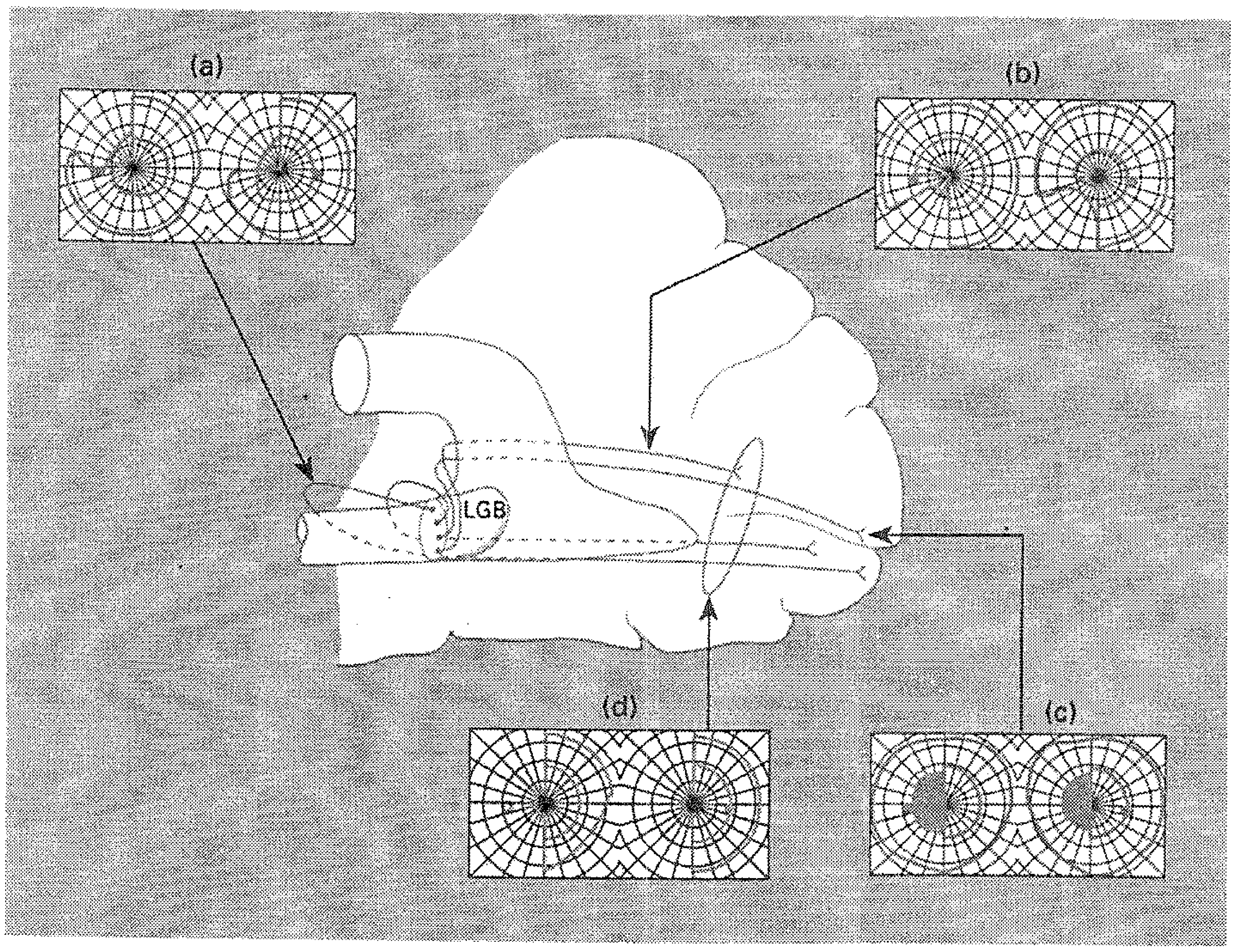


Fig. 3.12. Emisfera cerebrală dreaptă în vedere medială pentru a prezenta căile geniculocalcarine şi defectele de câmp vizual produse prin leziuni la diferite nivele: *a* - leziune care afectează fibrele inferioare ale radiaţiei optice drepte în traiectul lor în jurul cornului temporal al ventriculului lateral - cvadrananopsie superioară stângă; *b* - leziune care afectează fibrele superioare ale radiaţiei optice drepte în lobul parietal posterior - cvadrananopsie inferioară stângă; *c* - leziune localizată la nivelul cortexului calcarin-scotoame hemianopsice homonime stângi; *d* - leziune subcorticală care afectează radiaţia optică posterioară - hemianopsie homonimă stângă totală.

Adenoamele hipofizare sunt cel mai frecvent tip de tumoare; se prezintă cu pierdere de câmp vizual indoloră, cu sau fără manifestări endocrine. Dintre tumorile secretante de hormoni, prolactinoamele sunt cele mai frecvente, urmate de adenoamele acidofile care produc acromegalie şi adenoamele bazofile care produc sindrom Cushing. Adenoamele nesecretante sau alte leziuni hipofizare distructive se pot prezenta cu semne de hipopituitarism.

Meningioamele apar în majoritatea cazurilor la femei de vârstă medie şi se prezintă cu pierdere asimetrică, nedureroasă de câmp vizual, dar fără tulburări endocrine. Craniofaringioamele iau naştere din resturi embrionare, şi pot apărea la orice vârstă. Sunt situate mai frecvent supraselar decât în interiorul fosei pituitare şi se manifestă prin semne hipotalamice cum ar fi întârzierea creşterii şi dezvoltării sexuale, diabet insipid sau hipersomnie. La copii tind să obstrueze ventriculul trei şi să producă hidrocefalie. Anevrismele porţiunii terminale a arterei carotide determină pierderea vederii prin compresia părţii laterale a chiasmei. Durerea intermitentă apare adesea, dar ruptura şi hemoragia subarahnoidiană sunt rare. Alte procese expansive care apar în această regiune sunt pinealomul ectopic (disgerminom), cordomul, gliomul intrinsec sau hamartomul chiasmatic, microgliomul hipotalamic şi granuloamele din sarcoidoză.

Radiografia simplă de fosă hipofizară nu mai este de actualitate în investigarea hipofizei sau a leziunilor paraselare, locul ei fiind luat de TC, suplimentată în unele cazuri de RMN. Imaginile tomografice moderne cu substanţă de contrast demonstrează şi diferenţiază adenoame, meningioame şi craniofaringioame. Angiografia poate fi necesară pentru confirmarea unui anevrism.

Tratamentul leziunilor chiasmatice

O varietate de tratamente medicale şi chirurgicale sunt acum accesibile pentru compresiile chiasmatice în funcţie de localizarea şi mărimea tumorii, severitatea deficitului vizual şi tipul de tulburare endocrină. Pentru prolactinoame s-a arătat că bromocriptina scade volumul tumoral şi nivelul prolactinemiei, oferind posibilitatea unui control medical pe termen lung. Este posibil ca somatostatina să furnizeze o opţiune terapeutică asemănătoare pentru adenoamele secretante de STH.

Abordul neurochirurgical clasic pentru tumorile hipofizare şi parahipofizare este prin craniotomie subfrontală. Aceasta este încă indicată pentru meningioame şi pentru unele tumori hipofizare cu extensie superioară semnificativă. Craniofaringioamele pot fi tratate prin excizie radicală sau printr-un procedeu mai conservator cum ar fi drenajul chistic sau şuntarea. Totuşi, pentru majoritatea adenoamelor hipofizare tratamentul chirurgical de elecţie rămâne excizia transsfenoidală. Acest tip de abord determină o morbiditate scăzută faţă de craniotomie şi este aplicabil mai ales la vârstnici. Riscul de recurenţă este scăzut dacă operaţia este urmată de radioterapie. Tratamentul chirurgical în tumorile hipofizare are ca obiectiv principal prevenirea pierderii ulterioare a vederii; la mulţi pacienţi se observă o ameliorare rapidă şi susţinută după cura chirurgicală, mai ales dacă tumora este formată din ţesuturi moi sau este hemoragică. De regulă este necesar un tratament hormonal substitutiv permanent.

Tractul optic

Leziunile tractului optic sunt rare, cele mai frecvente fiind craniofaringiomul, un adenom hipofizar cu topografie anormală sau secundare chirurgiei hipofizare. Defectul de câmp vizual este homonim, dar incongruent, afectarea vederii la cei doi ochi fiind de grade diferite. Atrofia optică este frecventă şi serveşte la diagnosticul diferenţial cu o leziune emisferică. Poate exista un defect pupilar aferent la ochiul contralateral leziunii.

Radiaţia optică: lobul parietal

Tumorile cerebrale sunt cel mai frecvent tip de leziune în această arie. Ele sunt de obicei glioame maligne, dar pot apare şi metastaze sau meningioame. Leziunile vasculare includ hemoragia cerebrală spontană şi infarctul cerebral de graniţă care afectează zona situată între teritoriile celor trei artere cerebrale principale. Toate aceste leziuni tind să afecteze fibrele superioare ale radiaţiei optice, producând cvadrananopsie homonimă inferioară (fig. 3.12,*b*). În caz de tumoare, defectul de câmp vizual se poate mări treptat pentru a deveni complet, iar nistagmusul optokinetic este abolit frecvent la urmarirea unei ţinte de partea leziunii. În plus faţă de deficitul vizual pot exista manifestări de hipertensiune intracraniană şi de epilepsie. Pacienţii pot prezenta şi alte defecte de vedere perceptuale de tip integrativ care reflectă funcţiile diferite ale celor două emisfere. Leziunea emisferei dominante (de obicei stânga) produce dislexie, disgrafie, discalculie, dezorientare dreapta – stânga şi agnozie digitală. Pe partea nedominantă pacienţii au anosognozie stângă, dezorientare spaţială cu dificultate în găsirea traseelor obişnuite şi apraxie de îmbrăcare, elemente care se adaugă la hemianopsia homonimă stângă.

Radiaţia optică: lobul temporal

Leziunile posterioare ale lobului temporal pot întrerupe fibrele inferioare ale radiaţei optice, determinând cvadrananopsia homonimă inferioară (fig. 3.12,*a*). În emisfera dominantă pot apărea pierderea memoriei şi disfazie. Tumorile intrinseci de tipul glioamelor pot avea grade variabile de malignitate şi tind să producă crize parţiale complexe, un tip de epilepsie focală. Pacienţii prezintă stări onirice cu pierderea parţială a conştienţei şi halucinaţii vizuale, formate sau neformate, automatisme motorii şi fenomene de tip *déjà-vu* (vezi subcapitolul 4.1).

Alte tipuri de leziuni în lobii temporali sunt: abcese cu originea din urechea internă, malformaţii arteriovenoase şi cavernoame. Radiaţia vizuală este de asemenea o localizare preferenţială a plăcilor de demielinizare din scleroza multiplă, deşi acestea pot fi asimptomatice. Compresia externă se poate produce prin meningiom, anevrism sau tumoră hipofizară.

Cortexul vizual: lobul occipital

Leziunile cortexului calcarin (vizual) produc hemianopsie homonimă, adesea completă, dar cu păstrarea acuităţii vizuale centrale (maculare) (fig. 3.12,*c*). De obicei, acesta este un defect izolat, fără deficite motorii sau senzoriale. Reflexele pupilare la lumină sunt păstrate, iar nistagmusul optokinetic este normal bilateral. Leziunile mici pot produce defecte congruente sub formă de scotoame (identice la cei doi ochi). În leziunile occipitale poate să apară epilepsia focală, reprezentată prin halucinaţii vizuale neformate de tipul liniilor angulare, uneori colorate sau a scotoamelor luminoase similare aurei din migrene. Majoritatea leziunilor din această arie sunt ischemice (fig. 3.11, *j*): vascula-rizaţia provine din artera cerebrală posterioară, dar zona de graniţă între acest teritoriu şi cel al arterei cerebrale medii se află în vecinătatea polului posterior. Păstrarea vederii maculare, care este o caracteristică a leziunilor vasculare, se explică probabil prin această sursă alternativă de vascularizaţie a polului posterior, unde este reprezentat câmpul vizual central. Alte varietăţi patologice includ meningiomul, gliomul şi abcesul. Anevrismele muriforme în această regiune sunt rare, dar pot să apară angioame arteriovenoase şi alte tipuri de malformaţii vasculare, inclusiv sindromul Sturge-Weber.

Ocluzia simultană sau succesivă a ambelor artere cerebrale posterioare produce hemianopsie homonimă bilaterală sau cecitate corticală. Vederea poate fi pierdută complet dar, mai frecvent, este păstrată o insulă centrală de câmp vizual. Reflexul fotomotor se menţine normal. Aceşti pacienţi pot avea semne de afectare ale ariilor adiacente ale cortexului cerebral, sub forma halucinaţiilor vizuale şi amneziei. Unii pot nega cecitatea (anosognozie).

Alte defecte vizuale mai rare care pot să apară la pacienţii cu leziuni vasculare bilaterale includ pierderea vederii colorate (acromatopsie cerebrală), incapacitatea recunoaşterii fizionomiilor (prosopagnozie) şi dezorientare vizuală, în care pacientul este incapabil să aprecieze distanţe sau mărimi şi are dificultate în fixarea şi urmărirea obiectelor cu privirea (sindromul Balint). Aceste defecte arată de obicei lezarea ariilor de asociaţie vizuale sau a fasciculelor de asociaţie. Agnozia vizuală reală, în care pacientul îşi păstrează percepţia vizuală normală dar este incapabil să recunoască obiectele sau funcţia lor, este un defect foarte rar care apare ca un fenomen tranzitor în leziunile extensive ale emisferei dominante.

Bibliografie

Glaser, J.S. (1990). *Neuro-ophthalmology*. Harper and Row, Maryland
Walsh, F.B. and Hoyt, W.F. (1969). *Clinical neoro-ophthalmology*. Williams and Wilkins, Baltimore.

3.5. Nervul cranian VIII (acustico-vestibular)

P. RUDGE
(Traducerea: Mircea Oprică)

Nervul acustico-vestibular are două componente, părţile auditivă şi vestibulară. Partea auditivă a nervului opt primeşte aferenţe de la receptorii senzoriali cohleari; toate fibrele nervului sunt mielinizate, iar mielina înconjoară atât corpii neuronali cât şi axonii. Căile acustice centrale sunt complexe cu decusaţii multiple: sinapsele se fac în nucleii cohleari, complexul olivar superior, lemniscurile laterale, coliculii inferiori şi corpii geniculaţi mediali. Există câteva arii corticale asociate cu auzul, inclusiv girii Heschl, la acest nivel menţinându-se o organizare tonotopică precisă.

Nervul vestibular primeşte aferenţe de la două tipuri de receptori, canalele semicirculare şi organele otolitice (saccula şi utricula). Acceleraţia angulară în cele trei planuri ale spaţiului este detectată de canalele semicirculare care integrează parţial şi semnalul privitor la viteza de mişcare. Acceleraţia lineară este detectată în planuri coronale şi sagitale de către structurile otolitice. Există conexiuni extrem de complexe între deutoneuronii din nucleii vestibulari şi musculatura somatică, muşchii extrinseci ai globilor oculari, cerebel şi cortexul cerebral. În clinică, conexiunile cu muşchii extrinseci ai globilor oculari sunt cele mai importante, ele stând la baza reflexului vestibulo-ocular, care menţine poziţia relativă a ochilor în raport cu Pământul şi a cărui modificare oferă indicii asupra localizării lezionale.

În plus faţă de cele două aferenţe majore ale nervului opt, există eferenţe atât spre organul cohlear cât şi spre organul vestibular. Eferenţele spre cohlee sunt în totalitate inhibitoare; au originea în complexul olivar superior şi ajung la celulele cu cili, bilateral. 95% din toate fibrele eferente inervează celulele cu cili externe şi pot fi importante în acordarea fină a răspunsului prin frecvenţă. Eferenţele spre sistemul vestibular sunt excitatoare şi inhibitoare; funcţia lor este neclară.

Simptome şi semne datorate disfuncţiei nervului acustico-vestibular

Sistemul auditiv

Simptome

Surditatea este trăsătura esenţială a leziunilor cohleei sau ale căilor aferente. Aceasta poate fi unilaterală doar când procesul patologic afectează organul periferic, nervul acustic sau nucleul cohlear. Leziunile localizate mai central determină pierderea simetrică a auzului, dar aceste leziuni nu produc o surditate semnificativă. Deformarea auzului, cum ar fi tinnitusul, însoţeşte frecvent afectarea cohleară, dar nici un simptom nu este caracteristic unor astfel de leziuni.

Testarea funcţiei auditive

Prima etapă în investigarea unui pacient care acuză pierderea auzului este confirmarea acesteia. Aceasta se realizează prin audiometria cu conducere aeriană de tonuri pure, în care pulsuri de tonuri pure la intervale de octave (aproximativ 250 –8000 Hz) sunt aplicate prin căşti, cu variaţia intensităţii sunetului. Nivelul la care un ton începe să fie auzit reprezintă pragul auzului pentru această frecvenţă.

După confirmarea deficitului auditiv este importantă determinarea, prin teste cu diapazonul, dacă surditatea este de conducere sau neurosenzorială. La subiectul normal, celulele cohleare cu cili pot fi stimulate pe două căi: prin conducere aeriană sau osoasă. Prima poate fi testată prin plasarea unui diapazon de 256 sau 512 Hz în vecinătatea conductului auditiv extern. Undele de presiune formate în aerul din conductul auditiv determină vibraţia membranei timpanice şi a oscioarelor cu transmiterea undelor vibratorii sonore la cohlee. Conducerea osoasă poate fi testată prin plasarea unui diapazon în vibraţie pe craniu, care transmite apoi semnalul vibrator direct la celulele cu cili. Deoarece conducerea aeriană este mai eficientă decât cea osoasă la indivizii normali, un diapazon în vibraţie plasat lângă meatul acustic extern, până când sunetul nu mai este detectat, nu poate fi auzit dacă este plasat apoi pe craniu. O situaţie similară apare în cazul unui deficit neurosenzorial; anomalia afectează cohleea sau fibrele ei nervoase, iar aceasta nu altereazǎ eficienţa relativă a transmiterii undelor sonore, pe cele două căi spre cohlee. Dimpotrivă, dacă există o anomalie a conductului extern cum ar fi prezenţa de cerumen sau afectarea oscioarelor ca, de pildă, otoscleroza, va fi afectată doar conducerea aeriană. În această situaţie sunetul va fi transmis mai bine prin conducere osoasă. Pentru detectarea clinică a acestui fenomen, diapazonul pus în vibraţie este plasat în vecinătatea meatului acustic extern până când sunetul nu mai este auzit, apoi este plasat pe procesul mastoid. Sunetul va fi din nou auzit dacă există o deficienţă de conducere. Acesta este testul Rinne. În mod similar, dacă un diapazon pus în vibraţie este plasat pe dinţi sau pe creştetul capului, sunetul va fi localizat pe linia mediană. Pe de altă parte, într-un deficit neurosenzorial unilateral, sunetul este auzit de partea indemnă şi este perceput atenuat sau neperceput de partea afectată. Acesta este testul Weber.

După efectuarea acestor teste clinice de bază, trebuie să fie clar dacă pacientul are surditate de conducere sau neurosenzorială. Surditatea de conducere nu va mai fi abordată ulterior, aceasta fiind preocuparea otologilor. În cazul existenţei surdităţii neurosenzoriale, testele de intensitate a zgomotului, de adaptare şi de audiometrie verbală vor ajuta la diferenţierea unei surdităţi datorată pierderii funcţiei celulelor receptoare, ca, de exemplu, în boala Menière, de o surditate datorată unor leziuni retrocohleare cum ar fi tumorile de nerv acustico-vestibular. În continuare vor fi prezentate foarte succint testele folosite cel mai frecvent în această situaţie.

Teste de recrutare (testul de alternare în balanţă a zgomotului, nivelul de disconfort al zgomotului)

Zgomotul este o percepţie dependentă în parte de intensitatea stimulului. La subiecţii normali, un ton de o anumită intensitate aplicat la nivelul unei urechi poate fi potrivit în ceea ce priveşte zgomotul cu un ton de intensitate similară aplicat la nivelul celeilalte urechi. S-ar putea crede că dacă un subiect are un

deficit de auz unilateral, un ton va părea la fel de puternic pentru cele două urechi (una normală, cealaltă afectată) dacă intensitatea aplicată de partea urechii afectate va fi mai mare decât cea de la nivelul urechii indemne, proporţional cu deficitul auditiv. Acesta este cazul în toate surdităţile de conducere şi în unele retrocohleare, dar nu este valabil şi pentru surditatea de tip cohlear, unde creşterea zgomotului cu intensitatea este mai mare decât cea anticipată. Acesta este fenomenul de recrutare şi constituie motivul pentru care persoanele vârstnice care suferă de presbiacuzie roagă interlocutorul să vorbească mai tare, motivând scăderea auzului pentru ca, apoi, când se dă curs cererii, să afirme că nu este nevoie să se ţipe chiar aşa !

Fenomenul de recrutare poate fi evaluat prin două metode. Una este testul de alternare în balanţă. Acesta poate fi utilizat doar în cazurile de surditate unilaterală: un ton de o anumită intensitate este aplicat la urechea normală şi pacientul încearcă să-l echivaleze cu un ton de aceeaşi frecvenţă aplicat la urechea afectată. Acesta este repetat cu diferite intensităţi şi frecvenţe. În surditatea de origine cohleară se produce recrutarea; într-adevăr, în unele cazuri la intensităţi mari, tonul pare mai puternic de partea urechii afectate, aşa-numita suprarecrutare. Dimpotrivă, în unele cazuri de afecţiuni retrocohleare nu apare recrutarea; poate să apară chiar reversul, astfel că rata creşterii zgomotului o dată cu creşterea intensităţii scade. A doua metodă, aplicabilă în toate cazurile de surditate, inclusiv în cele bilaterale, este folosirea unor niveluri de zgomot care produc disconfort. În această tehnică, intensitatea tonului este crescută până când produce disconfort. Acest nivel este remarcabil de constant la subiecţii normali şi la cei cu scăderea numărului de celule receptoare, valoarea lui fiind de aproximativ 100 dB. Nivelurile zgomotului care produc disconfort sunt crescute la mulţi pacienţi cu leziuni retrocohleare.

Teste de atenuare a tonului

Dacă un ton este aplicat la o ureche normală la o intensitate mai mare decât cea prag, el va continua să fie auzit timp indefinit. În general, aceasta se întâmplă, de asemenea, în surditatea cohleară. Pe de altă parte, unii pacienţi cu surditate retrocohleară sunt capabili să perceapă un ton pentru o perioadă scurtă de timp, iar intensitatea acestuia trebuie să fie crescută pentru a redobândi şi menţine percepţia tonului. Aceasta se numeşte atenuarea tonului, iar gradul cu care trebuie crescută intensitatea constituie măsura ei. Atenuarea tonului poate fi marcată în unele leziuni retrocohleene, dar nu în toate.

Audiometria verbală

Capacitatea de a discrimina cuvinte echilibrate fonetic poate fi determinată prin audiometria verbală de rutină în care liste de cuvinte sunt prezentate la diferite intensităţi. Astfel, este posibil să se determine intensitatea la care toate cuvintele sunt identificate corect şi să se realizeze un grafic-scor al intensităţii (audiogramă verbală). Deşi discriminarea verbală este frecvent afectată în leziunile cohleare, afectarea este crescută disproporţionat în leziunile retrocohleare. Într-adevăr, în leziunile retrocohleare, discriminarea verbală scade uneori la intensităţi mari, în loc să se îmbunătăţească. Acesta este fenomenul cunoscut sub denumirea de "roll-over".

Reflexul stapedian

Dacă un ton de intensitate mare este aplicat unilateral, muşchiul stapedius se contractă bilateral, tensionând membrana timpanică şi modificându-i conductanţa. Reflexul depinde de cohlee şi de nervul acusticovestibular pentru componenta aferentă, şi de nervul facial pentru componenta eferentă, conexiunile între cei doi nervi realizându-se în trunchiul cerebral. La subiecţii normali, reflexul este obţinut, de regulă, pentru frecvenţe de 4 kHz sau mai mici, la intensităţi de 85–100 dB. Dacă tonul este menţinut timp de 10 secunde, contracţia reflexă prezintă o mică atenuare la frecvenţe de 500 şi 1000 Hz, dar există o atenuare notabilă la 2000 şi 4000 Hz.

Surditatea cohleară produce modificarea minimă a pragului reflexului stapedian datorită recrutării şi nu prezintă atenuare anormală peste 10 secunde. Pe de altă parte, leziunile retrocohleare, ca neurinoamele de acustic, cresc în mod caracteristic pragul reflexului şi produc atenuarea lui patologică.

Potenţialele evocate auditive de trunchi cerebral

Activitatea neuronală generată ca răspuns la un stimul de foarte scurtă durată (*click*) şi înregistrată prin electrozi de scalp poate fi scoasă din zgomotul de fond (activitatea electroencefalografică) prin tehnici de suprapunere şi mediere algebrică a răspunsurilor, luând drept T_0 momentul aplicării *click*-urilor ("*averaging techniques*"). În primele 10 ms după T_0 (*click*) apar o serie de componente ale răspunsului evocat auditiv generate în nervul acustic şi în căile auditive ale trunchiului cerebral. Acestea sunt numerotate convenţional *I* (nerv auditiv, porţiunea distală), *II* (nerv auditiv porţiunea proximală şi nucleii cohleari), *III* (corpul trapezoid sau complexul olivar superior; unii susţin şi participarea nucleului cohlear), *IV* (nucleii lemniscului lateral) şi *V* (coliculul inferior) (fig. 3.13). Componentele *VI* şi *VII* precum şi undele tardive sunt generate în structurile diencefalice şi corticale. Undele apărute după componenta *VIII* sunt clasificate după latenţă în componente medii şi tardive.

Potenţialele evocate de trunchi cerebral s-au dovedit a fi valoroase pentru diagnosticul a două categorii de boli şi anume surditatea şi unele suferinţe neurologice ca scleroza multiplă şi coma. Vom limita discuţia la prima categorie, surditatea. Dacă un *click* de intensitate înaltă este utilizat ca stimul auditiv, efectul recrutării va fi minim; este cazul leziunilor cohleare, de exemplu al bolii Menière, unde apar modificări minime în componentele potenţialelor evocate auditive de trunchi cerebral dacă scăderea auzului nu este prea severă (mai mare de 70 dB). Pe de altă parte, în deficitele auditive datorate leziunilor retrocohleare, în care nu apare recrutarea, ca în neurinoamele de nerv acustic, se produc modificări marcate ale potenţialelor evocate auditive de trunchi cerebral: acestea pot consta din pierderea tuturor componentelor de partea afectată, cu excepţia componentei *I*, întârzierea marcată a componentei *V* sau creşterea semnificativă a intervalului *I–V* în comparaţie cu partea normală. Deosebit de interesant este faptul că potenţialele evocate auditive sunt frecvent anormale în leziunile retrocohleare, chiar dacă scăderea auzului se însoţeşte de recrutare, ceea ce sugerează că ipoteza conform căreia gradul de recrutare diferenţiază leziunile periferice de cele retrocohleare este falsă. Dar chiar şi în această situaţie testul este extrem de valoros (a se vedea subcapitolul 2.3).

Electrocohleografia

Potențialul de acțiune al nervului acustico-vestibular este mic și este greu detectabil cu electrozi plasați pe scalp. Plasarea unui ac-electrod pe peretele medial al urechii medii, prin membrana timpanică, permite înregistrarea unui amplu potențial de acțiune al nervului acustico-vestibular și a potențialelor cohleare microfonice și de sumație. Această tehnică este utilă pentru identificarea componentei *I* a potențialelor evocate auditive de trunchi cerebral și pentru studiul morfologiei componentei *I* în diferite situații, inclusiv în neurinoamele de acustic și în boala Ménière.

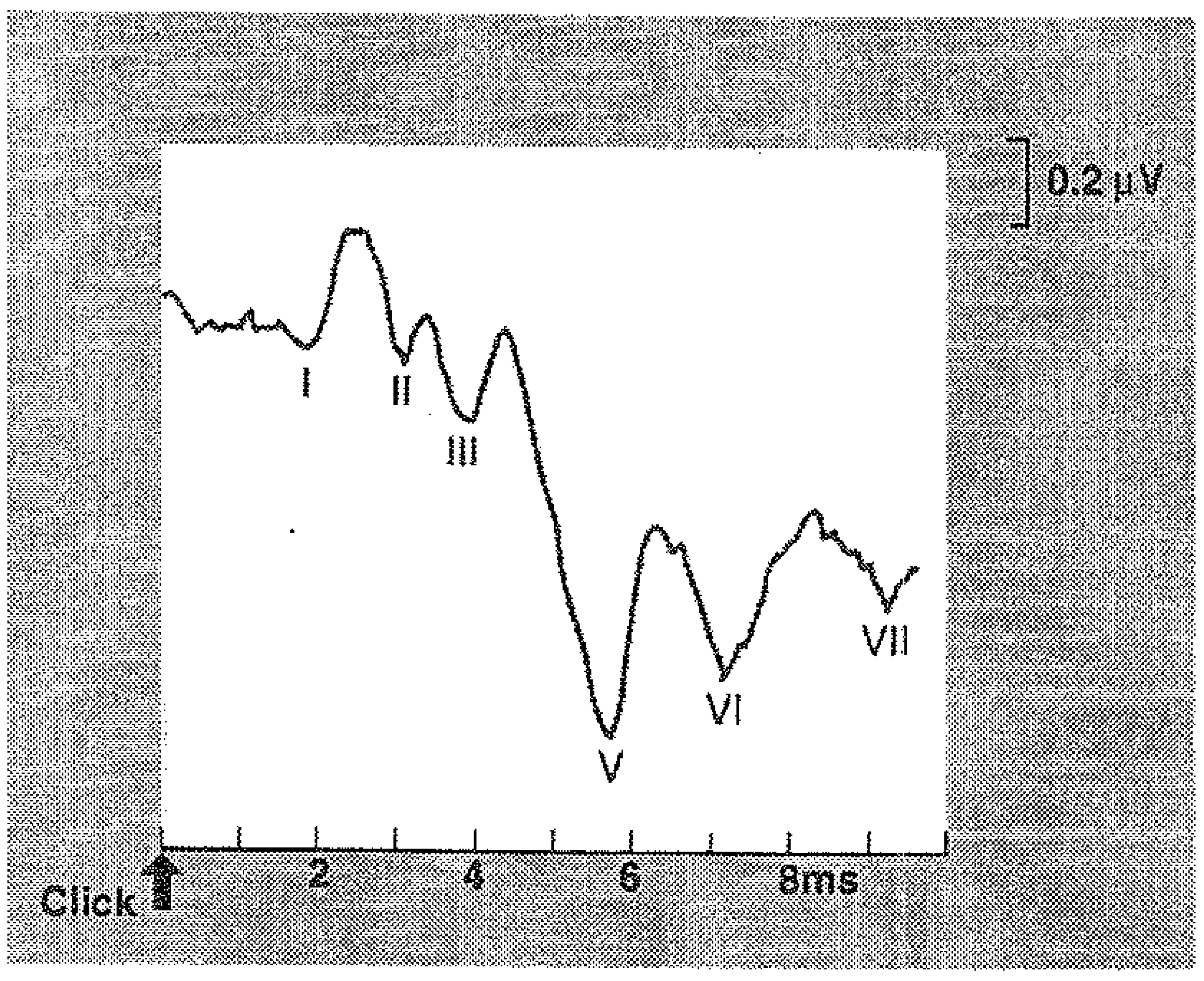


Fig. 3.13. Potențialele evocate auditive de trunchi cerebral la un subiect normal. Un stimul este aplicat în dreptul săgeții. Deflexiunea inferioară arată că electrodul de pe vertex este pozitiv, relativ cu electrodul mastoidian ipsilateral. Filtrul de tip *high-pass* este astfel aranjat pentru a accentua componenta *V*. Componentele *I* - *V* își au originea în nervul acustic și în structurile trunchiului cerebral (v. textul). *Notă:* aparatele comerciale au polaritatea și caracteristicile filtrelor variabile. *Click*=stimul.

Emisiile acustice auditive (ecouri)

În 1978, Kemp a descoperit că aplicarea unui ton pur la o ureche normală permite înregistrarea unui răspuns mecanic de frecvență similară la nivelul meatului extern, sub forma unui ecou (fig. 3.14). Se pare că acest răspuns necesită integritatea receptorului cohlear, în special a celulelor ciliate externe care au o supleere eferentă importantă. În practică, înregistrarea emisiei acustice devine tot mai importantă; absența unui ecou la o anumită frecvență demonstrează disfuncția celulelor ciliate din porțiunea cohleei care ar trebui să răspundă la frecvența respectivă. Este important de știut că la unii pacienți cu tumori de nerv acustic, ecoul este absent, posibil din cauza compresiei cu interesarea irigației cohleare, deși afectarea componentei eferente cohleare poate reprezenta o explicație alternativă.

Sistemul vestibular

Simptome

Lezarea receptorilor vestibulari sau a conexiunilor lor neuronale determină o neconcordanță a aferențelor între acestea (așa-numita neconcordanță de tonus) cu alți receptori implicați în orientarea spațială cum sunt vederea, sensibilitatea proprioceptivă și kinestezică. Aceasta determină o senzație neplăcută de dezechilibru și vertije care, în situații extreme, produc greață și vomă; pacientul este refractar la mișcare și preferă să stea la pat. Leziunile sunt de obicei distructive și efectele lor sunt rapid compensate central, astfel încât pacientul devine asimptomatic după o perioadă de câteva săptămâni. În mod excepțional, compensarea care depinde de structurile din trunchiul cerebral, inclusiv nucleii olivari și cerebelul, este incompletă și simptomele persistă.

Nistagmusul

Nistagmusul spontan, care apare sub diferite forme, produce confuzii în rândul clinicienilor, dar este un semn extrem de util al disfuncției vestibulare. Vom începe discuția noastră cu nistagmusul în plan orizontal. Convențional, direcția nistagmusului este dată de faza rapidă.

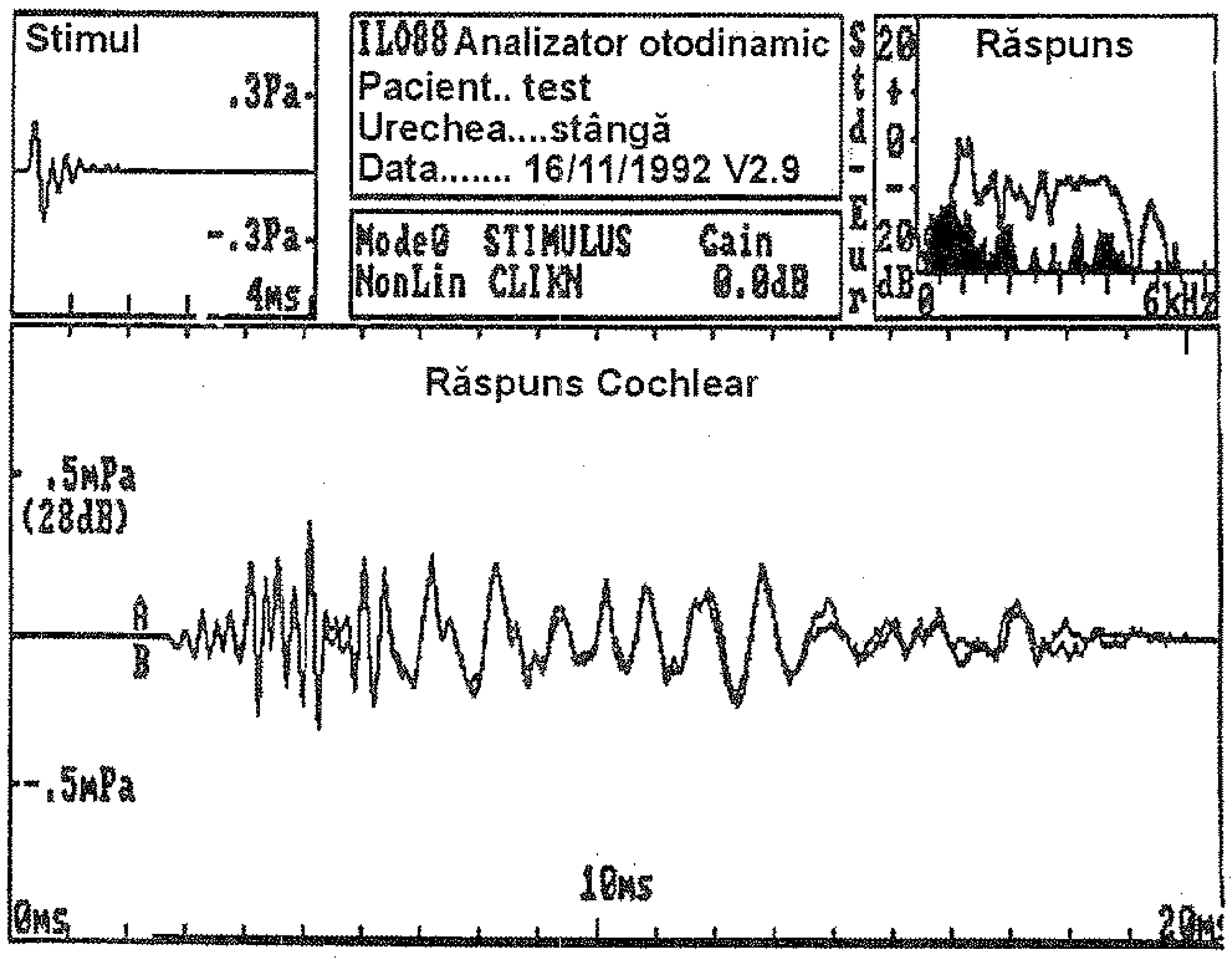


Fig. 3.14. Emisia otoacustică la un subiect normal. Stimulul este reprezentat în stânga sus. Răspunsul duplicat (*A*, *B*) este reprezentat dedesubt. Observați începutul ecoului la aproximativ 3 ms. Spectrul de putere al răspunsului este arătat în dreapta sus. Aria neagră este zgomotul obținut prin scăderea lui *A* din *B*. Aria albă este spectrul de putere al răspunsului cohlear. Un artefact al *click*-ului a fost eliminat din traseul prelucrat prin aplicarea unei ferestre rectangulare între 2,5 și 20 ms.

Nistagmusul vestibular

Aparatul și nucleii vestibulari sunt pereche, câte unul de fiecare parte a capului. Canalele orizontale și nucleii vestibulari cu care sunt conectate deplasează ochii printr-o mișcare lentă spre partea opusă. La subiectul normal forțe opuse și egale acționează asupra ochilor, poziția lor rămânând astfel centrală. Distrugerea organelor vestibulare, a nervilor sau a nucleilor de o parte determină o mișcare lentă a ochilor către partea respectivă (fig. 3.15). Acest fenomen se produce datorită acțiunii singulare și nebalansate a aparatului vestibular intact. Această acțiune este detectată rapid și o mișcare de sens opus este generată de un alt sistem, generatorul de secuse rapide situat în formațiunea reticulată pontină paramediană (FRPP). Această secusă rapidă este generată de formațiunea reticulată pontină paramediană

ipsilaterală. Astfel, într-o leziune vestibulară dreaptă ochii sunt deplasaţi lent spre dreapta, de către aparatul vestibular intact, iar apoi sunt deplasaţi rapid spre linia mediană sub influenţa formaţiunii reticulate pontine paramediane. Repetiţia acestora determină nistagmusul vestibular cu unda caracteristică, în formă de dinţi de fierăstrău* şi cu faza rapidă către partea opusă leziunii.

Noţiuni de fiziopatologie a nistagmusului

Nu toate tipurile de nistagmus au forma în dinţi de fierăstrău. În unele tipuri componenta lentă este exponenţială. Când ochii sunt deviaţi într-o parte, în orbită există forţe „vâscoase" şi elastice care se opun devierii. Ca să se obţină o secusă mai rapidă este necesară inervarea muşchilor drepţi orizontali cu un plus de activitate neuronală care să învingă iniţial forţele „vâscoase" intraorbitale şi apoi cu o inervaţie tonică crescută să învingă forţele elastice intraorbitale în vederea menţinerii globilor oculari în poziţia lor excentrică. Această activitate neuronală este realizată de celule fazice şi celule tonice din formaţia reticulată paramediană pontină şi din porţiuni ale nucleului abducens; în termeni matematici, răspunsul fazic este integrat pentru a obţine deviaţia tonică. O varietate de nistagmus poate fi indusă prin proasta funcţionare a acestui sistem, în toate cazurile existând însă o fază lentă exponenţială. Când există o neconcordanţă între mişcarea rapidă (explozivă) şi cea lentă (tonică), mişcarea rapidă fiind prea amplă, ochii vor fi deviaţi exponenţial către linia mediană până la atingerea unui punct în care inervaţia tonică este suficientă pentru a-i menţine într-o poziţie excentrică.

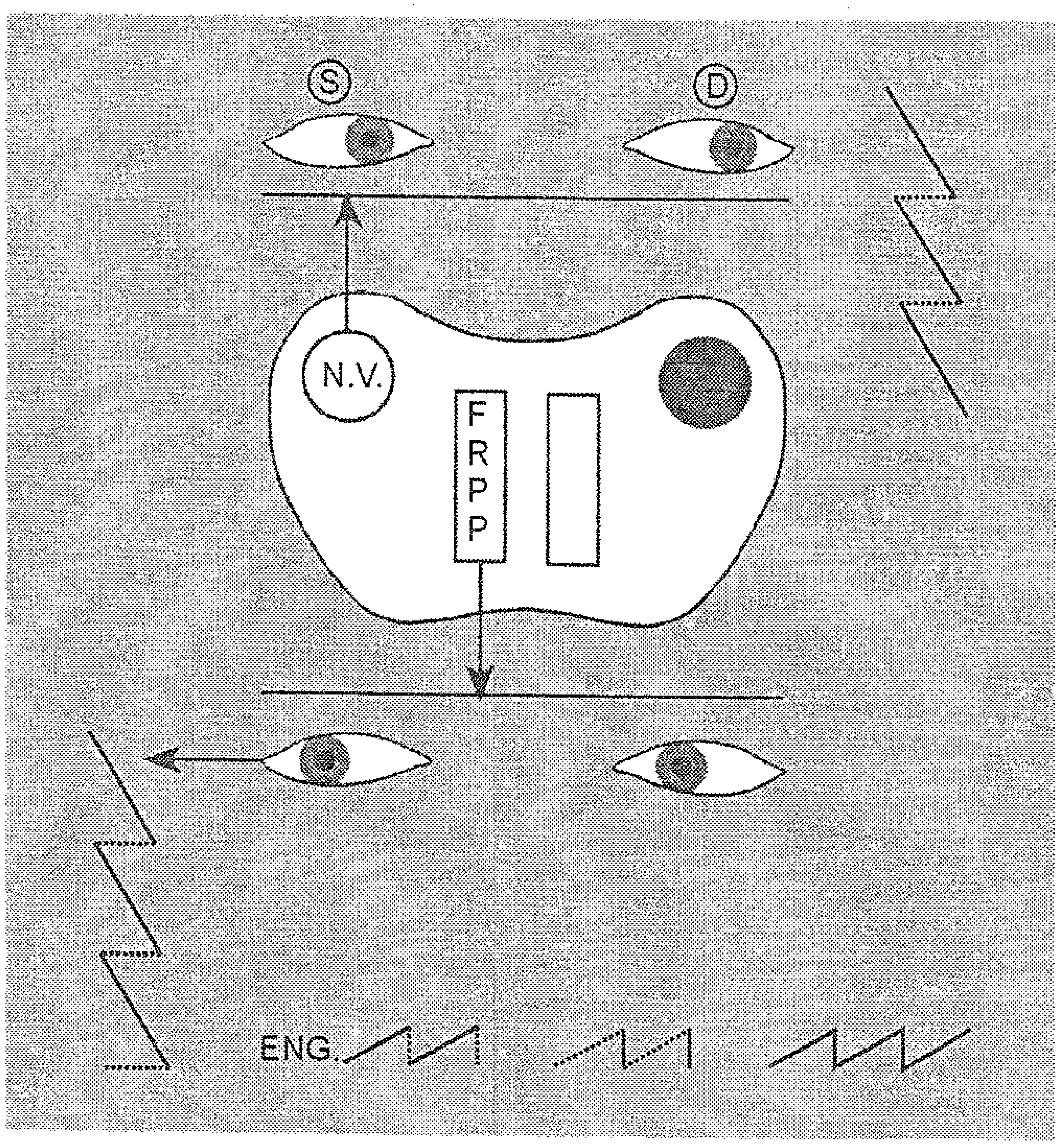


Fig.3.15. Explicarea diagramatică a nistagmusului vestibular datorat distrugerii aparatului vestibular, nervului sau nucleului de partea dreaptă. Faza lentă este reprezentată în dreapta, faza rapidă în stânga iar sumaţia celor două faze este ilustrată pe electronistagmograma de jos. NV - nucleul vestibular; PPRF - formaţia reticulată paramediană pontină; ENG - electronistagmograma.

Fiecare tentativă de atingere a unei ţinte vizuale va determina aceeaşi neconcordanţă care va produce o serie de sacade cu amplitudine de obicei descrescătoare, urmată de o fază lentă exponenţială, ceea ce duce la menţinerea nistagmusului. Acest tip de nistagmus apare în mod tipic la ochiul în abducţie în cadrul unei oftalmoplegii internucleare.

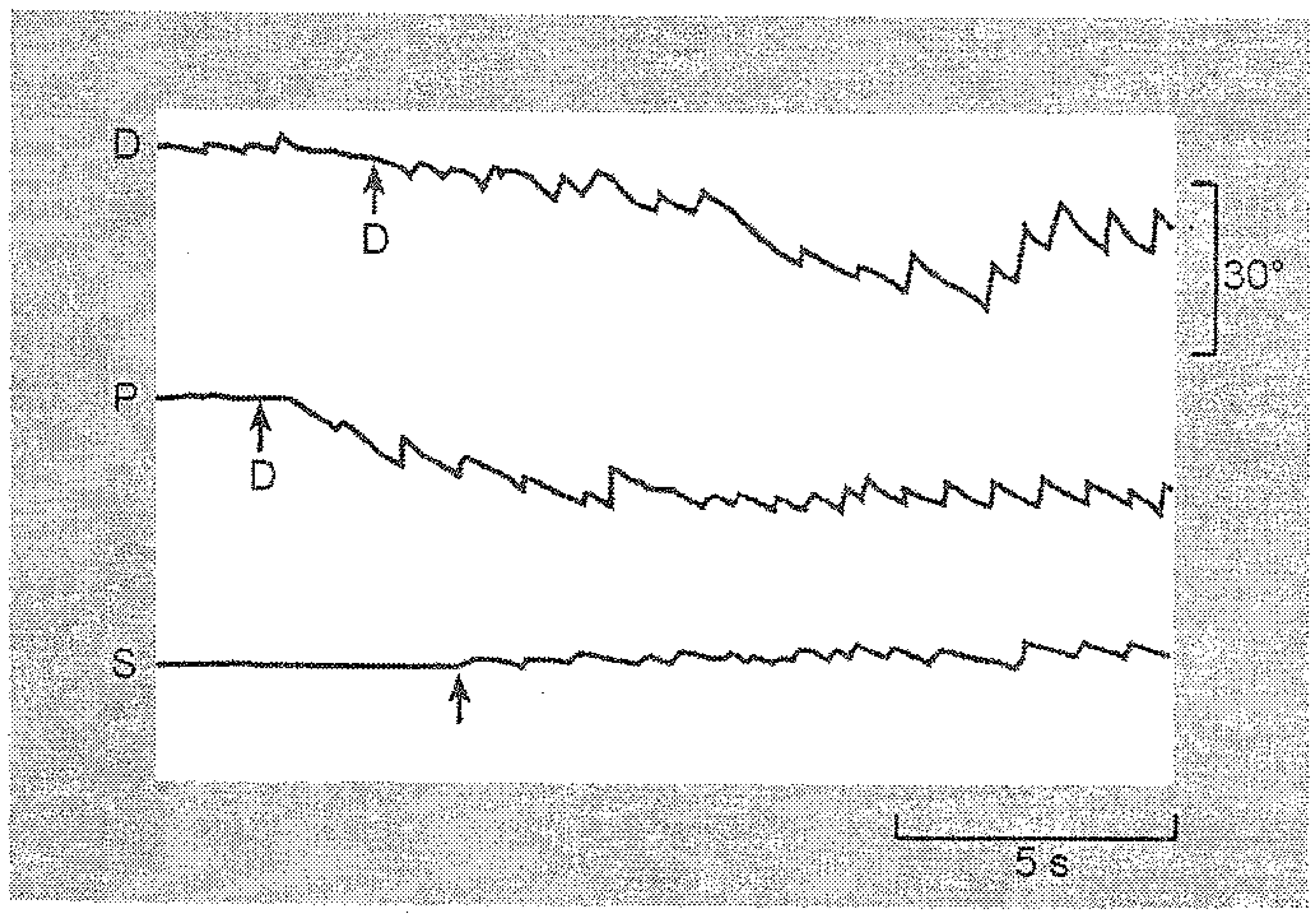


Fig. 3.16. Nistagmogramă efectuată după labirintectomie stângă. Remarcaţi intensificarea nistagmusului când privirea este direcţionată spre faza rapidă (legea lui Alexander) şi accentuarea nistagmusului şi deplasarea spre partea afectată, cu eliminarea fixării la *D, R,L* - ochii deviaţi la dreapta sau stânga; *P* - ochii în poziţia primară.

Nistagmusul secundar fixaţiei unei ţinte vizuale laterale apare când există un deficit al inervaţiei tonice; în termeni matematici integratorul este slăbit. Rezultatul este revenirea exponenţială a ochilor spre linia mediană după fiecare tentativă de privire laterală (excentrică). Acest tip de nistagmus (de fixaţie) apare într-o mare varietate de situaţii incluzând leziuni pontine şi cerebeloase, şi după ingestii de droguri, în mod particular droguri antiepileptice.

Semnificaţia nistagmusului orizontal

Nistagmusul orizontal unilateral, în special dacă amplitudinea deplasării creşte pe măsura devierii ochilor în direcţia fazei rapide (legea lui Alexander), se datorează cel mai frecvent unei leziuni periferice, dar poate să apară în leziuni ale nervului opt sau ale nucleului vestibular. Pe de altă parte, nistagmusul orizontal care apare simultan bilateral se datorează invariabil unei leziuni centrale.

Eliminarea fixaţiei şi înregistrarea mişcărilor oculare prin electronistagmografie (ENG) sau observarea ochilor cu o lampă cu infraroşii ajută la diferenţierea leziunilor periferice şi centrale. Caracteristic, nistagmusul din leziunile periferice este accentuat prin eliminarea fixaţiei (fig. 3.16), spre deosebire de leziunile centrale, inclusiv cele ale nucleilor vestibulari. Calea anatomică pentru supresia fixaţiei porneşte de la retină, în special de la fovee şi prin tractul olivar accesor ajunge la cerebel şi apoi la nucleii vestibulari. Afectarea acestei căi centrale face ca nistagmusul vestibular să nu poată fi inhibat complet de fixaţie; în aceste condiţii nistagmusul este puţin afectat de eliminarea fixaţiei. Dimpotrivă, când calea este intactă, se poate produce inhibiţia fixaţiei ca la subiecţii normali, iar eliminarea fixaţiei determină accentuarea nistagmusului care, în unele cazuri, devine aparent doar la întuneric.

* Această formă se referă la reprezentarea grafică a nistagmusului (n.t.)

Procesele patologice afectează de obicei toate cele trei canale semicirculare, efectul fiind identic cu distrucţia singulară a canalului semicircular orizontal, deoarece vectorii verticali ai canalelor posterior şi anterior se anulează reciproc, rămânând doar cel orizontal. Afectarea selectivă a unor părţi din canalele semicirculare se poate concretiza în nistagmus oblic sau rotator. În cele prezentate anterior s-a presupus că leziunea este de tip distructiv. Dacă ea este iritativă, nistagmusul este în sens opus.

Nistagmusul vertical

Deşi nistagmusul dobândit spontan în plan vertical nu este practic niciodată consecinţa unei leziuni a nervului VIII, va fi realizată o abordare succintă a sa.

Nistagmusul superior

Faza rapidă este orientată în sus. Apare la pacienţi cu leziuni ale podişului ventriculului patru, ale tegmentului pontin şi, posibil, ale cerebelului anterior. Rareori apare izolat, dar nu este rar în oftalmoplegia internucleară.

Nistagmusul inferior

Faza rapidă este orientată în jos. Apare rar. Indică o anomalie structurală la nivelul găurii occipitale ca, de exemplu, hernierea amigdalelor cerebeloase sau disfuncţii cerebeloase, în special în procese atrofice. Caracteristic, acest tip de nistagmus se accentuează când ochii sunt deplasaţi orizontal cu 30^0, de o parte sau alta. De asemenea, depinde de poziţia pacientului; de exemplu, poate apărea doar în decubit, dispărând când pacientul este în poziţie verticală sau aplecat înainte. Nistagmusul inferior este important deoarece poate indica prezenţa unei anomalii corectabile.

Nistagmusul rotator orar sau antiorar

Rotaţia în jurul meridianului sagital este rară, dar apare în leziuni centrale, mai ales cele în care este afectat nucleul vestibular medial şi la pacienţi cu ectopie cerebeloasă asociată cu siringomielie.

Nistagmusul poziţional sau de poziţionare

Nistagmusul indus prin modificarea poziţiei capului în funcţie de câmpul gravitaţional este cunoscut sub numele de nistagmus de poziţionare, iar cel apărut prin menţinerea acestei poziţii este nistagmusul poziţional.

Cea mai bună metodă de examinare clinică a pacienţilor este o poziţie şezândă pe o canapea, cu ochii deschişi şi capul rotat spre dreapta sau stânga. Capul este ţinut de examinator iar pacientul este instruit să fixeze cu privirea fruntea examinatorului, în timp ce capul este coborât rapid sub planul orizontal, la marginea canapelei. Este observată apariţia nistagmusului şi apoi pacientul revine la poziţia iniţială. Se repetă manevra cu capul întors în partea opusă. Apar două tipuri de răspuns, unul datorat unui defect periferic, celălalt unui defect central (tabelul 3.8).

Nistagmusul poziţional benign

În această formă există un nistagmus rotator cu faza rapidă spre urechea dependentă, antiorar dacă urechea dependentă este dreapta, orar dacă urechea dependentă este stânga. Acest tip de nistagmus apare după o latenţă de câteva secunde şi durează 10–20 de secunde. Este însoţit de vertije. La revenirea în poziţia iniţială apare un nistagmus în sens opus, de amplitudine mai mică. Repetarea testului determină atenuarea răspunsului, această adaptare fiind de câteva ore. Clasic, nu există nistagmus când cealaltă ureche este dependentă.

Dix şi Hallpike (1952) au arătat că acest tip de nistagmus se asociază cu leziunea utriculei şi Schuknecht (1969) a presupus, pe baza puţinelor studii patologice, că detritusurile provenite de la utricula afectată se colectează pe cupula canalului semicircular posterior, partea cea mai declivă a aparatului vestibular, astfel că masa acestuia este mai mare decât cea normală. Cupula devine astfel sensibilă la atracţia gravitaţională. Când capul este în poziţie inversă, cupula se deplasează sub influenţa gravitaţiei şi induce nistagmus. Detritusurile cad rapid de pe cupulă care revine apoi la poziţia iniţială şi nistagmusul încetează. Repetarea acestei manevre nu induce nistagmus, deoarece reziduurile nu au timp să se reacumuleze pe cupulă. Secţionarea nervului canalului semicircular posterior vindecă pacientul, susţinând conceptul de cupulolitiază. Totuşi, în cele mai multe cazuri, terapia conservatoare cu sedative vestibulare sau un ciclu de terapie fizicală a extremităţii cefalice pentru dispersarea reziduului otoconial şi indicaţii privind poziţionarea capului sunt suficiente pentru această afecţiune autolimitată.

Tabelul 3.8. **Caracteristicile nistagmusului poziţional**

	Benign	Central
Direcţie	Spre urechea inferioară	Oricare
Vertije	++	±
Interval de latenţă	+	0
Adaptare	+	0
Fatigabilitate	+	0

++, sever; +, moderat; ±, uşor; 0, absent

Nistagmusul poziţional central

Această formă diferă de precedenta prin faptul că direcţia nistagmusului nu este spre urechea dependentă; poate fi în orice direcţie şi este persistent şi adesea neasociat cu vertije. Este produs frecvent prin poziţionare de fiecare parte. Se crede că această formă de nistagmus semnifică o leziune centrală, în special una care afectează vestibulocerebelul.

În practică, majoritatea pacienţilor cu nistagmus poziţional benign de tip clasic au o leziune periferică benignă (deseori secundară unui traumatism cranian sau asociat cu hipertensiune arterială sau spondiloză cervicală), în timp ce nistagmusul poziţional central necesită investigaţii pentru excluderea unei afecţiuni a sistemului nervos central (de exemplu, scleroza multiplă, tumoare), deşi în majoritatea cazurilor nu se va depista etiologia.

Mersul şi postura

Afectarea aparatului vestibular determină anomalii de mers şi de postură, deoarece tracturile vestibulo-spinale conduc informaţii neadecvate. Pacientul tinde să cadă spre partea leziunii dacă aceasta este distructivă şi deviază spre aceeaşi parte în timpul mersului. Aceste anomalii sunt mai accentuate când ochii sunt închişi şi leziunea este periferică.

Testarea funcţiei vestibulare

Nistagmusul indus prin stimuli vizuali sau vestibulari poate să-l ajute pe clinician în localizarea anatomică a leziunii. Sunt utilizate, de regulă, două tipuri de investigaţii ale aparatului vestibular şi anume testul caloric şi teste rotaţionale variate. Ambele tehnici examinează integritatea canalelor semicirculare şi a conexiunilor lor. Nu există teste de rutină care să studieze funcţia otolitică.

Observarea directă a mişcărilor oculare induse poate fi de mare valoare în timpul acestor teste, în special în timpul răspunsului caloric, dar înregistrarea mişcărilor oculare este indispensabilă pentru evaluarea completă a pacientului. Electronistagmografia (ENG) este cea mai utilizată tehnică pentru obţinerea unei înregistrări continue a mişcărilor oculare induse, permiţând cuantificarea nistagmusului, sacadelor şi a urmăririi ţintei. Tehnica este dependentă de vectorul potenţialului corneoretinian în timpul variatelor teste. O tehnică mai precisă constă în utilizarea unui dispozitiv electronic scleral, dar în prezent aceasta ţine doar de domeniul cercetării. Înregistrarea în infraroşu este utilizată, de asemenea, în anumite clinici şi se bazează pe reflectarea undelor electromagnetice, în spectrul infraroşu, de la nivelul joncţiunii sclerocorneene.

Testul caloric

Testul caloric bitermic, biauricular este singura metodă de apreciere a funcţiei unui canal semicircular, independent de celelalte. Capul este plasat astfel încât canalul orizontal să fie vertical cu ampula în poziţie superioară (capul este flectat la 30° când pacientul stă întins cu faţa în sus). Irigarea cu apă rece (30° C timp de 40 de secunde) determină deplasarea endolimfei în partea opusă ampulei, în timp ce apa caldă (44° C timp de 40 de secunde) determină contrariul. Deoarece fibrele nervoase aferente ale canalului orizontal îşi cresc frecvenţa de descărcare la mişcarea ampulopetală, apa caldă produce nistagmus ipsilateral iar apa rece nistagmus contralateral. Durata nistagmusului la irigaţie este apreciată vizual sau prin electronistagmografie, ultima permiţând determinarea altor parametri, cum ar fi viteza fazei lente.

Apar două tipuri de anomalii. Primul tip, care constă în reducerea unilaterală a funcţiei, este cunoscut ca pareză de canal şi implică afectarea unilaterală a aparatului vestibular, a nervului opt sau a nucleului vestibular. Celălalt tip de anomalie este caracterizat prin nistagmus mai accentuat într-una din direcţii decât în cealaltă. Aceasta este denumită preponderenţă direcţională. Apare în leziuni cu localizare variabilă în sistemul nervos central, ca şi în disfuncţii ale nervului sau organelor periferice. În cazul unei leziuni distructive acute unilaterale, preponderenţa direcţională este în partea opusă leziunii, adică în aceeaşi direcţie ca şi nistagmusul spontan. Prezenţa preponderenţei direcţionale în aceste circumstanţe denotă compensarea incompletă apărută în contextul acestor leziuni.

Teste rotaţionale

Testele rotaţionale sunt realizate prin rotirea rapidă a pacientului în jurul axei proprii, accelerarea progresivă a rotaţiei sau rotirea sinusoidală. Avantajul acestor tehnici comparativ cu testul caloric constă în posibilitatea de cuantificare a stimulului şi aprecierea sensibilităţii canalelor semicirculare. Dezavantajul este reprezentat de testarea simultană a ambelor canale orizontale, unul crescându-şi frecvenţa descărcărilor, iar celălalt scăzând-o. Astfel, nu este posibilă determinarea cu certitudine a unei afectări unilaterale.

Efectul fixaţiei asupra nistagmusului indus fie de testul caloric fie de stimuli rotaţionali poate oferi indicii importante asupra localizării leziunii, în acelaşi fel ca în cazul nistagmusului spontan (vezi mai sus). O metodă accesibilă de evaluare clinică a efectului fixaţiei asupra nistagmusului indus de stimuli rotaţionali constă în fixarea de către pacient a unei ţinte al cărei braţ este ţinut de pacient cu dinţii şi apoi rotirea orizontală a capului într-o mişcare sinosoidală, cu viteză mică. La subiecţii normali, nistagmusul nu apare până când viteza capului nu atinge 40 sau 50°/s, în timp ce la pacienţii cu afecţiuni ale SNC, supresia fixaţiei poate fi complet abolită şi nistagmusul apare precoce, chiar la viteze mici.

Nistagmusul optokinetic

Dacă un cilindru cu dungi verticale negre alternate cu dungi verticale albe este rotit în faţa pacientului, apare nistagmusul. Faza rapidă este în direcţia opusă rotaţiei. Această probă este una de urmărire şi este dependentă de fovee. În laborator, pacientul poate fi înconjurat de o perdea dungată asemănător pentru stimularea întregului câmp vizual . Acest tip de nistagmus depinde de întreaga retină şi este mai puţin dependent de urmărire. Caracteristic, nistagmusul optokinetic este normal în leziunile periferice compensate, deşi poate exista o preponderenţă direcţională când compensarea este incompletă. Pe de altă parte, este adesea anormal în leziunile centrale, în special în cele care afectează cerebelul.

Afecţiuni specifice nervului opt

Există multe afecţiuni ale nervului opt, iar în paragrafele următoare vor fi abordate unele dintre cele mai importante.

Tumorile de unghi pontocerebelos

Deşi tumorile de unghi pontocerebelos sunt rare, diagnosticul precoce este important deoarece majoritatea sunt benigne şi riscurile operatorii sunt mai scăzute dacă intervenţia chirurgicală este practicată când dimensiunile tumorii sunt mici. Aproximativ 70% din tumori sunt schwanoame, restul fiind meningioame, tumori epidermoide, neurinoame ale altor nervi decât nervul opt şi alte tipuri de leziuni foarte rare.

Schwanoame şi neurofibroame de nerv acustic

Patologie şi incidenţă

Schwanoamele acustice au originea de obicei în nervii vestibulari, în special în componenta superioară, sunt sporadice şi nu sunt mai frecvente la pacienţii cu neurofibromatoză tip I (NFI, boala von Recklinghausen). În mod excepţional, tumorile sunt bilaterale; aceasta se întâmplă doar în neurofibromatoza de tip II (NFII, neurofibromatoza centrală). Nici o vârstă nu este exceptată, dar incidenţa maximă este semnalată în decadele a 4-a şi a 5-a, în afara unor cazuri de neurofibromatoză tip II când debutul este mai precoce. Incidenţa este aproximativ egală la bărbaţi şi la femei.

Simptome

Simptomul de debut este în mod caracteristic diminuarea progresivă a auzului însoţită de dezechilibru. Când tumoarea se extinde dincolo de meatul acustic intern sau are originea mai central, sunt afectaţi şi alţi nervi cranieni. Nervul trigemen este vulnerabil în mod particular; afectarea lui produce diminuarea sensibilităţii faciale de partea ipsilaterală. Tumorile mai voluminoase care comprimă trunchiul cerebral produc o pierdere progresivă a echilibrului şi, în ultimă instanţă, în cazurile netratate apare hidrocefalie. Cefaleea occipitală este un simptom frecvent al tumorilor de acustic, chiar înainte de apariţia hidrocefaliei.

Semne

Pierderea auzului este neurosenzorială şi la mulţi pacienţi cu tumori mici are mai degrabă caracteristicile unei surdităţi cu origine cohleară, decât a uneia retrocohleare – apare recrutare, iar recepţia limbajului este păstrată în limite rezonabile. Ulterior, pe măsură ce tumoarea creşte, apar semnele clasice ale surdităţii retrocohleare. Reflexul stapedian este anormal prin creşterea pragului şi atenuarea anormală a răspunsului într-o proporţie mare de cazuri.

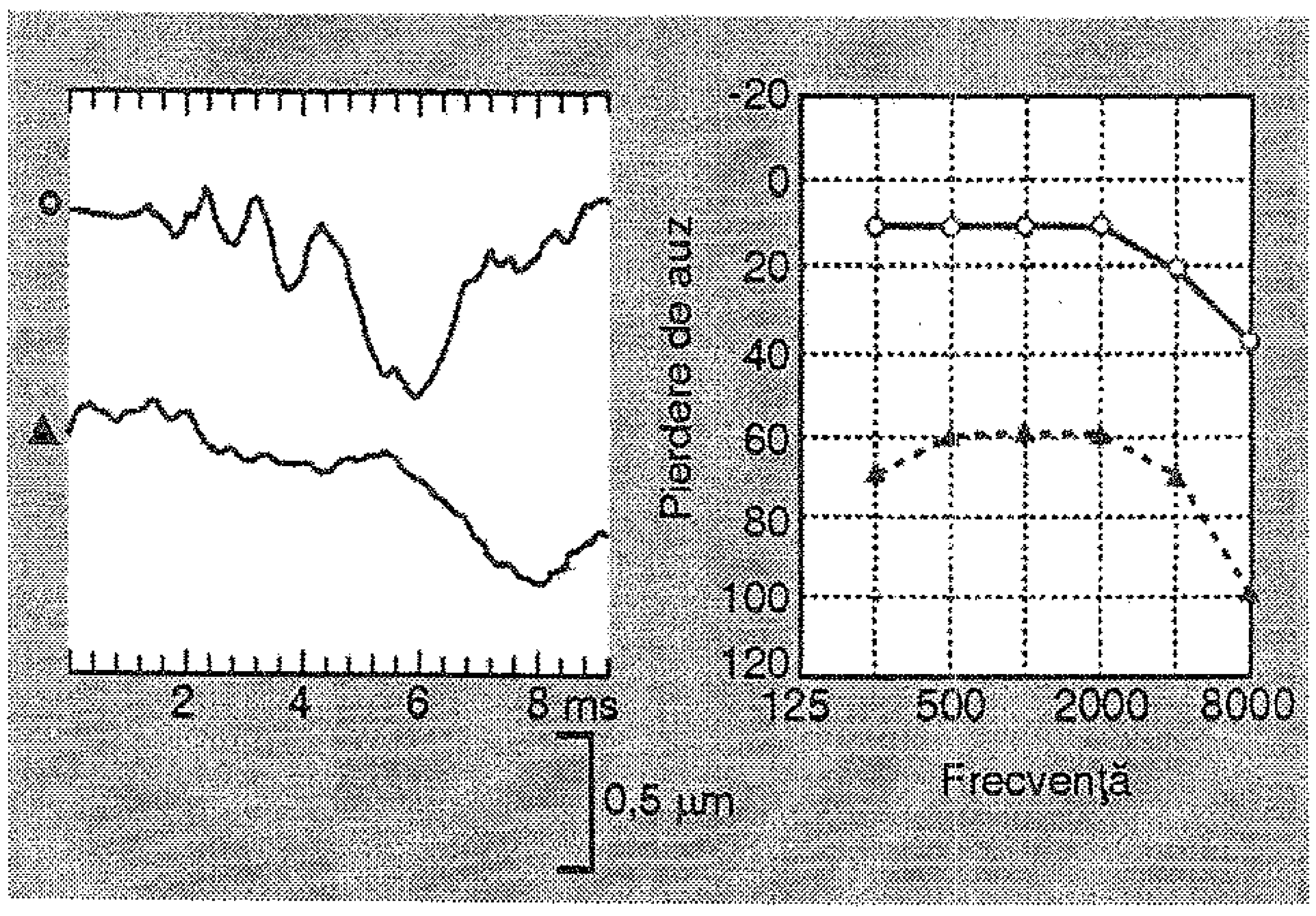


Fig. 3.17. Potenţiale evocate auditive de trunchi cerebral (PEA) la un pacient cu o tumoare de unghi pontocerebelos stâng. Audiograma anexată. Observaţi morfologia anormală a PEA obţinută la stimularea urechii stângi, cu întârzierea marcată a componentei *V* şi un răspuns anormal obţinut la stimularea urechii drepte. IT V creşte semnificativ.

Potenţialele evocate de trunchi cerebral sunt cel mai bun test funcţional neinvaziv pentru detectarea tumorilor de unghi pontocerebelos, în special a schwanoamelor acustice. Anomaliile care apar în peste 90% din cazuri includ absenţa totală a tuturor componentelor de după unda *I*, sau întârzierea componentei *V* la stimularea urechii ipsilaterale şi o diferenţă anormală între componentele *V* (IT *V*) sau ale intervalelor *I* – *V* (IT *I* – *V*) obţinute la stimularea urechii situată ipsilateral cu tumoarea sau respectiv a celei contralaterale (fig. 3.17). Anomaliile potenţialelor evocate de trunchi cerebral apar la stimularea urechii normale în caz de tumori voluminoase. Deoarece în boala Menière există o alterare uşoară a potenţialelor evocate de trunchi cerebral până la stadiile în care pierderea auzului este semnificativă (>70 dB), acest test are o semnificaţie considerabilă şi poate fi utilizat pentru diagnosticul diferenţial între numeroasele cauze periferice de surditate şi tumorile de unghi pontocerebelos.

Funcţia vestibulară este anormală la o proporţie mare de pacienţi. Majoritatea au în momentul prezentării la medic o pareză de canal la testul caloric. Devierea este de partea leziunii şi testul Romberg este adesea pozitiv. Nistagmusul apare la toţi pacienţii, la un moment dat, în cursul evoluţiei. Iniţial, nistagmusul este vestibular şi este orientat în partea opusă tumorii; ulterior, când tumoarea devine voluminoasă şi exercită efect compresiv asupra truchiului cerebral apare nistagmus la privirea ipsilaterală.

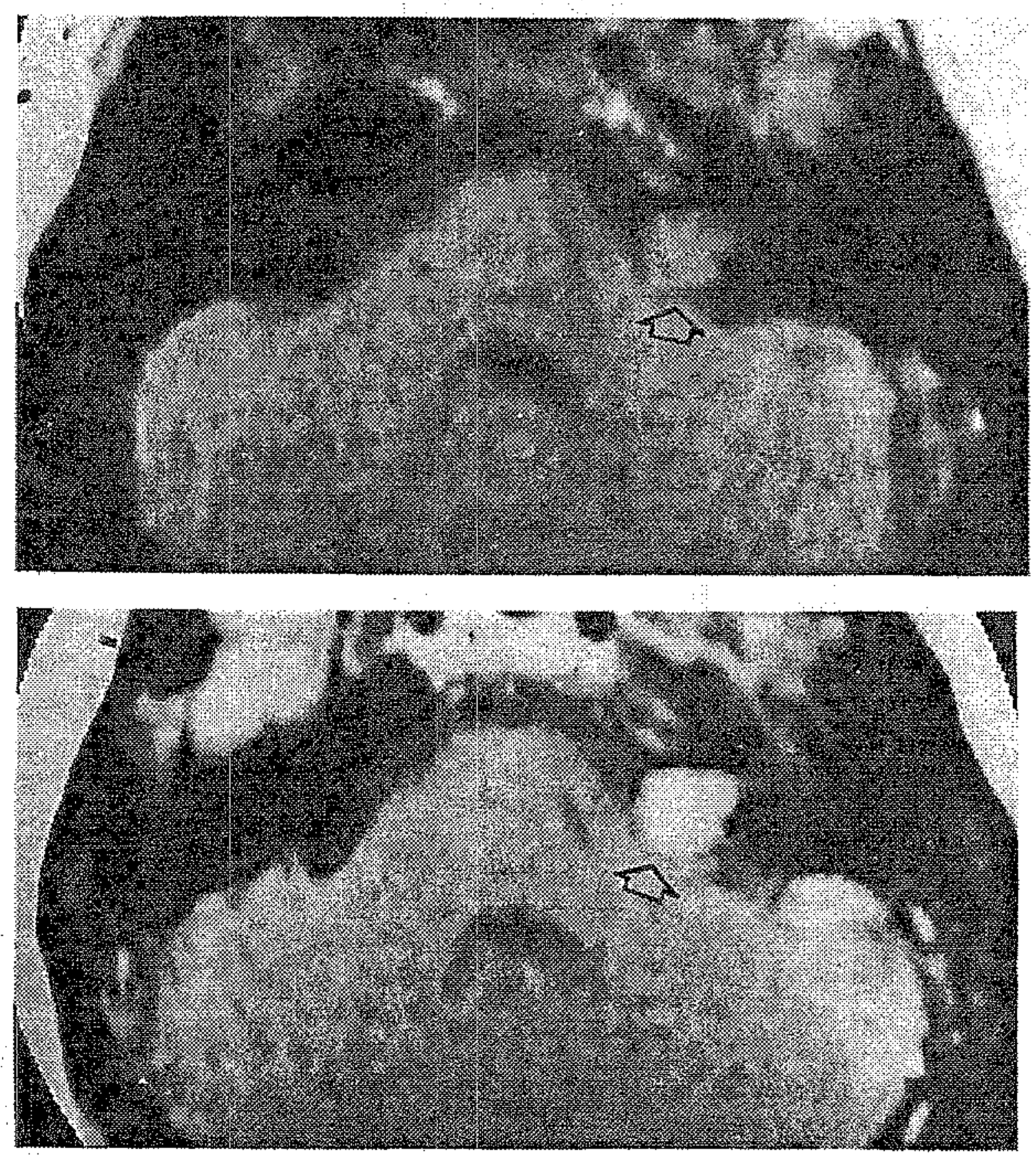


Fig. 3.18. Rezonanţa magnetică nucleară la un pacient cu schwanom acustic drept. Deasupra, imagine ponderată în T_1 fără priză de substanţă de contrast, dedesubt imagine cu priză de gadolinium. Tumoarea este indicată prin săgeată. Imaginea a fost obţinută cu un scanner 0,5, ceea ce demonstrează că imagini adecvate pot fi obţinute chiar cu aparatură care nu aparţine ultimelor generaţii.

Semnele de nerv trigemen, în special pierderea reflexului cornean, apar în cazul unor tumori voluminoase dar, în mod surprinzător, deficitul de forţă la nivelul muşchilor faciali nu constituie un semn predominant, în multe cazuri. Semnele de fibre lungi, în special semne piramidale uşoare, ipsilaterale, cum ar fi hiperreflexia osteotendinoasă, pot fi întâlnite când tumoarea deplasează prin împingere trunchiul cerebral.

Alte tumori

Meningioamele, care sunt mai frecvente la femei, şi tumorile epidermoide sunt mult mai rare decât schwanoamele acustice, dar pot avea o prezentare asemănătoare. Deficitul auditiv este în general mai puţin sever iar răspunsurile la testul caloric sunt mai frecvent în limite normale. Potenţialele evocate auditive de trunchi cerebral la urechea neafectată sunt de obicei normale, chiar când tumoarea este mare.

Imagistică şi tratament

Rezonanţa magnetică nucleară este cea mai bună tehnică de evidenţiere a tumorilor de unghi pontocerebelos, în special a tumorilor intracanaliculare. Priza de gadolinium este esenţială (fig.3.18). Alte tehnici, ca tomografia computerizată, aduc rareori informaţii suplimentare, dacă nu sunt necesare imagini osoase.

Intervenţia chirurgicală este singura terapie curativă. Morbiditatea este direct proporţională cu mărimea tumorii. Conservarea auzului este foarte rară, dar nervul facial poate fi menajat cu ajutorul tehnicilor chirurgicale moderne. Morbiditatea exprimată prin pierderea auzului poate fi scăzută dacă se practică înregistrarea interoperatorie a potenţialelor evocate de trunchi. Dacă tumoarea este bilaterală, este bine ca pacientul să înveţe cititul pe buze înainte de operaţie, dacă este posibil.

Boala Ménière

Patologie

Boala Ménière este o afecţiune rară, asociată cu hidropsul endolimfatic al părţii inferioare a capsulei otice. Cauza este necunoscută. Nici o vârstă nu este exceptată, incidenţa maximă a debutului vertijului se situează în decadele patru şi cinci. Deşi femeile sunt afectate mai frecvent, nu există probabil predominanţă pe sexe dacă sunt luate în considerare numai cazurile tipice.

Simptome

Triada reprezentată de vertij episodic, tinnitus şi pierderea fluctuantă a auzului sunt trăsăturile clasice ale bolii Ménière. Există adesea un simptom premonitor de tensiune auriculară ipsilaterală. Iniţial, deficitul auditiv se remite între atacuri, ulterior devenind progresiv şi permanent. Tinnitusul este un simptom caracteristic care se accentuează în mod tipic, în timpul atacurilor. Vertijul este cel mai supărător simptom, pacientul fiind de obicei imobilizat şi prezentând greaţă şi vomă. El durează mai puţin de 24 de ore. Atacurile apar grupate cu pauze de săptămâni sau luni; remisiunile sunt mai lungi pe măsura progresiei bolii.

Semne

Caracteristic, scăderea acuităţii auditive în boala Ménière este iniţial pentru frecvenţe joase, dar ulterior devine severă (aproximativ 60 dB) pentru toate frecvenţele. Studiile arată că scăderea activităţii auditive este de origine periferică şi, în unele cazuri, fenomenul de recrutare poate fi extrem de marcat, astfel că la intensităţi mari ale sunetului, acesta apare mai puternic de partea urechii afectate, aşa-numita suprarecrutare. Deficitul auditiv devine bilateral în 20–25% din cazuri.

Afectarea funcţiei vestibulare este de obicei bilaterală. O pareză de canal unilaterală sau bilaterală este tipică. Nistagmusul apare la toţi pacienţii în timpul episodului acut şi tinde să fie orientat spre urechea afectată. În timpul remisiunilor, nistagmusul apare adesea când fixaţia este înlăturată, dar direcţia este variabilă chiar în boala aparent unilaterală.

Potenţialele evocate auditive de trunchi cerebral sunt normale până când deficitul auditiv devine sever, moment în care apare creşterea latenţei componentelor tardive. Testele de deshidratare (de exemplu cu glicerol) sunt utile pentru diagnostic, audiograma cu tonuri pure ameliorându-se în timpul testului în boala Ménière, dar nu şi în alte cazuri de surditate neurosenzorială.

Tratament

Dieta hiposodată şi administrarea de diuretice sunt utile pentru reducerea severităţii şi frecvenţei atacurilor de vertije. Betahistina (8–16 mg, de trei ori pe zi) poate reduce, de asemenea, frecvenţa atacurilor, posibil prin acţiunea asupra striei vasculare. Terapia chirurgicală sub forma decompresiei saculare are susţinătorii săi, deşi nu există dovezi privind eficacitatea acesteia.

Alte afecţiuni vestibulare

Vertijul episodic

Numeroase afecţiuni sistemice (arterite, diabet, hipertensiune şi boli degenerative de sistem) pot produce afectarea auditivă sau vestibulară. Spaţiul limitat nu permite o discutare a acestora, dar cititorul este îndrumat spre lucrările lui Konigsmark şi Gorlin (1976), Rudge (1983) şi Winter şi Baraitser (baza de date) pentru o abordare detaliată a multora dintre aceste afecţini.

Trebuie menţionat, totuşi, în acest context pacientul cu vertij episodic, neacompaniat în mod uzual de surditate. Nu toţi pacienţii cu vertij episodic au boala Ménière. Într-adevăr, majoritatea nu o au. Ocazional, un pacient poate avea sifilis. Sifilisul poate mima perfect boala Ménière. O caracteristică interesantă a sifilisului localizat la nervul opt este progresia surdităţii în pofida tratamentului cu penicilină. Este obligatorie efectuarea testului cu fluorescenţă al anticorpilor antitreponemă la oricine se prezintă cu boala Ménière. Migrena este o afecţiune care afectează semnificativ sistemul vestibular şi, într-o mai mică măsură, auzul. Atacurile acute de migrenă sunt frecvent asociate cu anomalii vestibulare (vertije, greaţă şi vomă) şi disfuncţie auditivă (fonofobie) atât în formă de migrenă bazilară cât şi în migrena clasică. În plus, pacienţii care au avut migrenă în antecedente dezvoltă ocazional vertije sporadic, neînsoţit de migrenă; cauza este necunoscută.

Neuronita vestibulară este un sindrom de vertije paroxistice, descris prima dată de Dix şi Hallpike (1952). Ei credeau că anomalia este în ganglionul Scarpa şi, într-adevăr, studiile anatomo-patologice au confirmat acest lucru. Sindromul este, totuşi, frecvent şi este întâlnit în particular la pacienţii cu hipertensiune şi consecutiv infecţiilor virale sistemice, când termenul de neuronită implică o precizie etiologică nejustificată a diagnosticului. Simptomele apar în urma unui episod de insuficienţă vestibulară, în care neuronita este doar una dintre cauze.

În final, trebuie menţionată insuficienţa vestibulară ca o complicaţie rară a toxicităţii aminoglicozidice, de obicei la vârstnici cu afectare renală. Aceşti pacienţi acuză iniţial, în mod clasic, o tulburare vizuală cu oscilopsie datorită pierderii reflexului vestibulo-ocular, şi mai puţin vertije sau simptome auditive; nu există mecanism care să înlocuiască reflexul vestibulo-ocular de stabilizare a ochilor la frecvenţe mari de mişcare ale capului (> 1 Hz). Funcţia auditivă se păstrează nealterată cu aminoglicozidele actuale ca, de exemplu, gentamicina. Nu există metodă de depistare a insuficienţei vestibulare incipiente datorată acestor medicamente; prescrierea atentă şi măsurarea nivelurilor sanghine ale gentamicinei sunt cele mai bune precauţii iar tratamentul trebuie întrerupt dacă apar vertije, administrându-se când este posibil o antibioterapie alternativă.

Tratamentul pacientului cu vertije

În timpul unui episod de insuficienţă vestibulară acută, pacienţii sunt îngroziţi şi au senzaţia că pot muri. Ei trebuie asiguraţi că starea este trecătoare, aşezaţi în pat şi sfătuiţi să nu îşi mişte capul. Sedative vestibulare de tipul proclorperazinei (12,5 mg intramuscular) vor fi necesare dacă pacientul are stare de vomă. Terapia orală poate fi administrată după ce încetează starea de vomă. O mare varietate de astfel de sedative este disponibilă, dintre care nici unul nu este ideal; în general o combinaţie de simpatomimetice şi anti-parasimpatomimetice este cea mai eficace pentru atenuarea simptomatologiei, deşi, în practică, se administrează uzual doar medicamente anticolinergice. Cinnarizina (15 mg, de trei ori pe zi) sau proclorperazina (5 mg, de trei ori pe zi) sunt cel mai frecvent prescrise şi au o eficienţă moderată. De obicei medicamentele pot fi întrerupte după 2–4 săptămâni, când majoritatea pacienţilor şi-au revenit.

Ocazional, simptomele persistă. Uneori pot lua forma de vertij poziţional benign pentru care se indică sedative vestibulare, terapie fizică pentru extremitatea cefalică şi menţinerea clinostatismului. Unor pacienţi le este teamă să se deplaseze şi au nevoie de exerciţii pentru aparatul vestibular în scopul reantrenării acestuia, utilizând aferenţe de la alte modalităţi senzoriale. La unii pacienţi este eficient clonazepamul, în parte datorită proprietăţilor lui sedative dar şi datorită acţiunii centrale pe sistemul vestibular. Astfel de pacienţi pot necesita consult psihiatric, chiar dacă vertijul are o cauză organică.

Concluzii

Nervul opt inervează două organe senzoriale importante. Pierderea completă a auzului poate fi un dezastru pentru orice pacient, în timp ce afectarea componentei vestibulare constituie un handicap fizic şi social. Evaluarea atentă a acestor două componente constituie un element esenţial pentru tratamentul adecvat al pacientului care prezintă surditate, afectarea auzului, tulburări de echilibru sau vertije.

Bibliografie

Brandt, T. and Daroff, R.B. (1980). *The multisensory physiological and pathological vertigo syndromes.* În: *Annals of Neurology,* 7. 195-203.

Dix, M.R, and Hallpike, C.S. (1952). *The pathology, symptomathology and diagnosis of the vestibular system.* În: *Proceedings of the Royal Society of Medicine,* London 45, 341-54

Eggermont, J. J., Don, M., and Brackmann, D.E. (1980). *Electrocohleography and auditory brain stem electric response in patients with pontine angle tumours.* În: *Annals of Otology Rhinology and Laryngology* 89, (Suppl. 75), 1-19.

Fisher, A., Gresty, M., Chambers, B., and Rudge, P. (1983). *Primary position upbeating nystagmus: a variety of central positional nystagmus.* În: *Brain* 106, 949-64.

Halmagyi, G. M., Rudge, P., Gresty M.A., and Sanders, M.D. (1983). *Downbeating nystagmus: A review of 62 cases.* În: *Archives of Neurology* 40, 777-84.

Johnson, E.W. (1977). *Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma.* În: *Archives of Otolaryngology* 103, 152-8.

Katz, J. (1972). *Handbook of clinical audiology.* Williams and Wilkins, Baltimore.

Kemp, D.T., Ryan, S., and Bray, P. (1990). *A guide to the effective use of oto-acoustic emissions.* În: *Ear and Hearing* 11, 93-105.

Konigsmark, B.W. and Gorlin, R.J. (1976). *Genetic and metabolic deafness.* W. B. Saunders, Philadelphia.

Korres, S. (1978a). *Electro-nystagmografic criteria in neuro-otological diagnosis 1: Peripheral lesions.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 41, 249-53.

Korres, S. (1978b). *Electro-nystagmografic criteria in neuro-otological diagnosis 2: Central nervous system lesions.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 41, 216-64.

Leigh, R. J. and Zee, D.S. (1991). *The neurology of eye movements.* F. A. Davies, Philadelphia.

Oosterveld, W.J. (1983). *Menière's disease.* John Wiley and Sons, Chichester.

Robinson, K. and Rudge, P. (1983). *The differential diagnosis of cerebello pontine angle lesions.* În: *Journal of Neurological Science* 60, 1-21.

Rudge, P. (1983). *Clinical neuro-otology.* Churchill Livingstone. Edinburgh.

Schuknecht, H. F. (1969). *Cupulolithiasis.* În: *Archives of Otolaryngology* 90, 765-78.

Selters, W.A. and Brackmann, D.E. (1977). *Acoustic tumour detection with brainstem electric response audiometry.* În: *Archives of Otolaryngology* 103, 181-7.

Thomas, K. and Harring, M.S. (1971). *Long term follow up of 610 cases of Ménière's disease.* În: *Proceedings of the Royal Society of Medicine,* London 64,853-66.

Winter, R.M. and Baraitser, M. *London dysmorphology database.* Oxford University Press.

3.6. Alţi nervi cranieni

P. K. THOMAS

(Traducerea: Mircea Oprică)

Nervul olfactiv

Pierderea mirosului (anosmia) apare cel mai frecvent ca o sechelă a traumatismelor craniocerebrale şi este probabil determinată de leziunea fibrelor centripete ale neuronilor mucoasei olfactive, la trecerea prin lama cribriformă spre bulbul olfactiv. Ea este de obicei permanentă . Tulburarea olfacţiei (parosmia) poate apărea şi poate fi foarte persistentă. Simţul mirosului poate lipsi congenital sau poate fi pierdut în mod acut şi permanent după o coriză. Anosmia bilaterală este acompaniată frecvent de afectarea gustului datorită reducerii detecţiei substanţelor volatile care conferă arome alimentelor. Anosmia unilaterală poate să apară în meningioame de şanţ olfactiv sau în alte tumori subfrontale. Aceasta nu este de regulă detectată de către pacient.

Conexiunile centrale ale căilor olfactive sunt complexe şi includ proiecţii spre lobii temporali, hipotalamus, regiunea septală şi nucleii amigdalieni. Halucinaţiile olfactive sunt cunoscute ca o manifestare a epilepsiei de lob temporal. Identificarea substanţelor odorante poate fi afectată de leziuni temporale mediale bilaterale şi în scleroza multiplă, secundar demielinizării tracturilor olfactive. Hipersensibilitatea olfacţiei are frecvent o bază psihonevrotică, pacienţii psihotici acuzând halucinaţii olfactive persistente. Parosmia persistentă este produsă uneori prin leziuni de lob temporal.

Nervii oculomotor, trohlear şi abducens

Nervul III sau oculomotor inervează toţi muşchii extrinseci ai globului ocular, cu excepţia muşchilor oblic superior şi drept lateral. Asigură, de asemenea, inervaţia parasimpatică a fibrelor pupiloconstrictoare ale irisului. Într-o leziune completă de nerv oculomotor pupila este dilatată şi areactivă, apare ptoză palpebrală completă şi incapacitatea de mobilizare superioară, inferioară şi medială a globilor oculari. Ochiul este deviat inferior şi lateral. Diplopia apare doar când pleoapa este menţinută ridicată.

Nervul IV sau trohlear inervează muşchiul oblic superior. O leziune a acestui nerv determină rotaţia externă a ochiului când privirea este direcţionată în afară. Când pacientul priveşte inferior şi medial apare diplopie. Această tulburare este în mod particular supărătoare deoarece apare când pacientul priveşte în jos, producând deci dificultate la mers, mai ales la coborâtul scărilor. Pacientul poate compensa defectul prin înclinarea capului în partea opusă.

Nervul VI sau abducens inervează muşchiul drept extern. Leziunea acestui nerv produce strabism convergent, incapacitatea de abducţie a ochiului afectat şi diplopie care este maximă în privirea laterală, de partea muşchiului afectat.

Nervii oculomotor, trohlear şi abducens pot fi afectaţi individual sau în combinaţie şi paralizia poate fi completă sau parţială. În unele cazuri, leziunea este în trunchiul cerebral unde pot fi afectaţi nucleii sau porţiunea intranevraxială a fibrelor nervoase. La vârstnici, cauza cea mai frecventă sunt bolile vasculare şi neoplaziile.

Leziunile extranevraxiale ale celor trei nervi sunt mai frecvente şi se pot produce în orice punct de pe traiectul acestora, intracranian sau în interiorul orbitei. O paralizie de nerv oculomotor se poate produce în regiunea hiatusului tentorial ca un semn fals de localizare în cazul deplasării trunchiului cerebral produsă de leziuni ocupatoare de spaţiu. Paralizii unilaterale sau bilaterale de nerv abducens pot să apară, de asemenea, ca o consecinţă a creşterii tensiunii intracraniene, probabil prin tracţiunea secundară deplasării trunchiului cerebral. Aceşti nervi pot fi afectaţi individual sau împreună în caz de meningite cronice bazale sau în carcinoame ale bazei craniului. Sindromul Gradenigo este reprezentat de paralizie de nerv abducens şi durere cu distribuţie trigeminală. Este produs de o leziune la nivelul apexului porţiunii pietroase a osului temporal. Acest sindrom era cel mai frecvent de origine infecţioasă şi apărea în contextul unor boli cronice ale urechii medii; azi el este întâlnit mult mai rar.

Nervii oculomotor, abducens şi trohlear traversează sinusul cavernos împreună cu primele două diviziuni ale nervului trigemen. În această situaţie ei sunt cel mai frecvent afectaţi prin anevrisme intracavernoase ale arterei carotide interne. Nervul oculomotor este afectat mult mai frecvent decât nervii trohlear şi abducens. Oftalmoplegia consecutivă, internă şi externă, este acompaniată frecvent de durere şi uneori de deficit senzorial şi parestezii localizate în regiunea frontală corespunzătoare, secundar compresiei primei diviziuni a nervului trigemen şi, ocazional, la nivelul obrazului prin leziunea diviziunii maxilare. În sindromul de fisură orbitală superioară, produs de exemplu de o tumoare invadantă, poate apărea oftalmoplegia completă, asociată cu dureri şi deficit senzorial în teritoriul primei ramuri trigeminale. Apare frecvent exoftalmia datorită obstrucţiei venei oftalmice. Sindromul Tolosa-Hunt constă din oftalmoplegie externă dureroasă, consecutiv unei angeite granulomatoase. În orbită, nervii oculomotor, trohlear şi abducens pot fi afectaţi de tumori sau granuloame. Ei pot fi lezaţi traumatic în orice punct al traiectului lor, individual sau în combinaţii, şi pot fi afectaţi, de asemenea, individual sau în combinaţii, în cadrul unor neuropatii craniene dintre care cele mai importante ca etiologie sunt cele diabetice, din sindromul Miller-Fisher, din boala Lyme sau din sarcoidoză. Oftalmoplegiile interne şi externe sunt frecvente şi lista cauzelor lor nu este nici pe departe epuizată.

Anomalii pupilare

Constricţia pupilei (mioza) apare ca rezultat al paraliziei inervaţiei simpatice a fibrelor pupilo-dilatatoare ale irisului şi poate fi însoţită de alte elemente ale sindromului Horner, cum ar fi o uşoară ptoză şi vasodilataţia şi anhidroza facială ipsilaterală. Manifestările oculare pot fi întâlnite izolat dacă leziunea este localizată la porţiunea intracraniană a plexului simpatic din jurul arterei carotide interne. Sindromul Raeder conţine aceste componente ale sindromului Horner, la care se adaugă afectarea nervului oftalmic. Poate fi determinat de tumori ale bazei craniului. Mioza mai poate fi produsă prin acţiunea locală a substanţelor colinergice, prin morfină şi compuşi înrudiţi.

Dilataţia pupilară poate fi produsă prin leziuni ale nervului oculomotor, deşi este interesant că paraliziile izolate de nerv oculomotor de origine presupusă vasculară, care pot să apară în diabet, în contradicţie cu leziunile compresive ale nervului, nu afectează pupila. Substanţele anticolinergice, ca atropina şi compuşii înrudiţi, determină dilataţie pupilară, ca şi cocaina.

Pupila Argyll-Robertson este mică, areactivă la lumină dar reactivă la convergenţa oculară şi, în caz de bilateralitate, pupilele sunt frecvent inegale (anizocorie). Pupila poate avea conturul neregulat şi nu se dilată complet la midriatice. Pupilele Argyll-Robertson sunt aproape întotdeauna consecutive neurosifilisului, dar pupile oarecum similare sunt întâlnite ocazional în neuropatia diabetică şi în alte neuropatii ereditare.

Pupila miotonică (sindromul Holmes-Adie) reacţionează anormal de lent, atât la lumină cât şi la convergenţă, dar în mod particular ca răspuns la iluminare. Este necesară o lumină foarte puternică pentru a evidenţia constricţia pupilară sau, dacă pacientul rămâne într-o cameră întunecată pentru câteva minute, pupila se dilată lent. Această situaţie poate apărea unilateral sau bilateral şi este mai frecventă la femei decât la bărbaţi. Pupilele miotonice pot fi asociate cu absenţa sau depresia reflexelor osteotendinoase şi, ocazional, cu anhidroza membrelor.

Nervul trigemen

Nervul trigemen este predominant senzitiv, dar inervează şi muşchii masticatori. Are originea în punte şi se îndreaptă, anterior,spre ganglionul Gasserian situat în foseta lui Meckel din stânca temporalului. Cele trei diviziuni senzitive ale nervului pornesc din partea anterioară a ganglionului. Prima diviziune sau frontală (sau nervul oftalmic) trece prin sinusul cavernos şi fisura orbitală superioară. Ramurile ei asigură inervaţia senzitivă a părţii anterioare a scalpului, fruntea şi ochiul, inclusiv corneea şi conjunctiva. Diviziunea a doua sau maxilară părăseşte craniul prin gaura rotundă, traversează canalul infraorbitar şi inervează obrazul. Diviziunea mandibulară părăseşte craniul prin gaura ovală pentru a ajunge în fosa infratemporală, unde se uneşte cu rădăcina motorie formând un trunchi unic. Se distribuie la buza inferioară, bărbie şi

partea inferioară a obrazului, iar ramura auriculotemporală inervează parte din ureche şi aria temporală. Inervează, de asemenea, faţa internă a obrazului şi cele două treimi anterioare ale limbii iar ramura linguală conţine fibrele gustative de la cele două treimi anterioare ale limbii, care o părăsesc şi intră în nervul coarda timpanului pentru a ajunge în nervul facial. Este important faptul că tegumentul de pe unghiul mandibulei este inervat de rădăcina celui de-al doilea nerv cervical şi absenţa acestei "lacune trigeminale" poate fi utilă în diferenţierea anesteziei faciale isterice, care nu respectă unghiul mandibulei. Fibrele motorii inervează muşchii temporali, maseteri, pterigoidieni, milohioidieni, porţiunea anterioară a digastricului şi muşchii tensor al timpanului şi al vălului palatin. În paralizia unilaterală a muşchilor masticatori, maxilarul deviază de partea afectată în timpul deschiderii gurii datorită acţiunii singulare a muşchiului pterigoidian extern de partea indemnă.

Nervul trigemen poate fi afectat prin leziuni intranevraxiale sau de-a lungul traiectului intracranian; ramurile sale pot fi lezate şi extracranian. Un neurinom acustic poate comprima nervul în fosa posterioară sau nucleul rădăcinii descendente poate fi afectat prin compresia directă a trunchiului cerebral de către tumoare. Pierderea sensibilităţii corneene este, de obicei, primul semn. S-a menţionat deja afectarea nervului trigemen în asociere cu nervul abducens la nivelul apexului stâncii temporale (sindromul Gradenigo) precum şi afectarea primelor două diviziuni în sinusul cavernos sau a primei diviziuni în fisura orbitală superioară.

Nevralgia trigeminală

Simptome

Această afecţiune este caracterizată prin dureri paroxistice strict localizate în teritoriul trigeminal. De cele mai multe ori cauza este necunoscută. Este întâlnită de regulă după 50 de ani. La tineri poate să apară în contextul sclerozei multiple. Rareori cauza o constituie compresia nervului în tumori de unghi pontocerebelos.

Trăsătura tipică a acestei afecţiuni este durerea, care este de obicei unilaterală şi este resimţită în teritoriul unei singure diviziuni a nervului sau poate afecta două diviziuni adiacente sau întregul teritoriu al nervului. Mai rar, nevralgia trigeminală poate fi bilaterală.

Durerea apare în paroxisme scurte, fiecare atac durând doar câteva secunde. Durerea este descrisă adesea ca fiind sfredelitoare, asemănătoare pătrunderii unui cuţit. Intensitatea durerii face ca pacientul să grimaseze vizibil, de aici denumirea de "*tic douloureux*". Paroxismele pot fi spontane sau provocate de mişcări ale feţei şi maxilarului, atingerea tegumentelor sau insuflarea de aer rece spre faţă. Alimentarea şi vorbirea pot deveni extrem de dificile. Pot exista zone "*trigger*" la nivelul feţei, a căror atingere provoacă paroxisme. Atacurile pot fi urmate de o durere persistentă , mai puţin severă dar supărătoare şi de sensibilitatea tegumentelor feţei . Din fericire, atacurile se remit de obicei în cursul nopţii.

Tipul durerii este caracteristic şi, când nevralgia trigeminală este prezentă, diagnosticul nu este greu de stabilit, mai ales dacă se asistă la un paroxism. Eroarea uzuală constă în atribuirea nevralgiei trigeminale unei alte cauze şi, din moment ce există multe situaţii în care poate să apară durere facială, posibilităţile de eroare sunt numeroase. Durerea cu caracter continuu nu este nevralgie trigeminală şi trebuie luate în considerare alte cauze. Absenţa provocării durerii de către masticaţie, vorbire sau atingerea punctelor "trigger" face diagnosticul improbabil. O dată ce diagnosticul este acceptat, este esenţială excluderea leziunilor compresive care afectează nervul.

În stadiile precoce, remisiunile durează luni sau ani dar la vârstnici ele sunt de regulă mai scurte. În toate cazurile, remisiunile tind să fie din ce în ce mai scurte pe măsura trecerii timpului şi, în lipsa tratamentului, afecţiunea persistă toată viaţa.

Distribuţia durerii este de regulă în una sau două diviziuni ale nervului. Prima diviziune este afectată rar iniţial, dar durerea poate iradia în teritoriul ei, provenind de la diviziunea a doua. Dacă durerea începe în teritoriul celei de a doua diviziuni poate, după un timp, să o afecteze pe a treia şi viceversa.

Tratament

Introducerea carbamazepinei a revoluţionat tratamentul acestei afecţiuni. Într-o proporţie semnificativă de cazuri, paroxismele pot fi abolite sau reduse. Este necesară o doză de 200 mg de 3–5 ori pe zi. Ataxia şi somnolenţa sunt efecte adverse care apar la dozele mari; agravarea ataxiei chiar la doze moderate poate influenţa negativ tratamentul în cazurile de scleroză multiplă. Pot să apară reacţii de hipersensibilitate manifestate prin rash tegumentar sau, mai rar, depresie medulară dar acestea sunt din fericire rare.

Când carbamazepina este ineficientă sau netolerată, pot fi încercate alte medicamente ca fenitoină sau clonazepam, dar ele sunt rareori eficiente. În această situaţie se poate lua în considerare termocoagularea ganglionară. Aceasta trebuie efectuată numai dacă boala este instalată iar o remisiune de lungă durată este improbabilă. Nu trebuie efectuate decât dacă pacientul este complet incapabil să tolereze afecţiunea în pofida analgeticelor şi sedativelor şi dacă este pe deplin conştient de consecinţe. Anestezia persistentă şi, uneori, disesteziile pot fi supărătoare iar când prima diviziune devine anesteziată, trebuie evitate complicaţiile secundare leziunilor corneene. Este posibilă limitarea anesteziei la aria afectată, menajând, de exemplu, ochiul dacă prima diviziune nu este implicată în simptomatologia dureroasă. Dacă termocoagularea eşuează, este indicată secţionarea rădăcinii senzitive printr-o tehnică microchirurgicală care utilizează un abord prin fosa posterioară.

Herpes-zoster oftalmic

La vârstnici, este susceptibilă afectarea nervului trigemen prin herpes zoster, prima diviziune fiind cea mai vulnerabilă. O sechelă gravă poate fi afectarea vizuală prin cicatrice corneene reziduale. La vârstnici, în mod particular, nevralgia postherpetică poate fi o sechelă. Aceasta determină dureri persistente, neremisibile spontan, asociate cu hiperestezie cutanată în aria afectată. Tratamentul este dificil. Unele analgetice, sedative şi antidepresive pentru combaterea depresiei secundare, adesea prezentă, pot avea oarecare efect.

Neuropatia trigeminală izolată

Rareori, afectarea cronică izolată unilaterală sau bilaterală a nervului trigemen poate apărea ca manifestare în sindromul Sögren sau în lupusul eritematos sistemic deşi, în cele mai multe cazuri, ea este idiopatică. Cicatrice nazale extinse şi pierderi tisulare pot apărea secundar unor injurii repetate produse de scărpinat şi zgâriat.

Nervul facial

Nervul facial este în principal motor. Nervul traversează canalul facial din stânca osului temporal, în apropierea urechii medii şi iese prin gaura stilomastoidiană. Ramurile sale se îndreaptă spre anterior, prin glanda parotidă pentru a se distribui la musculatura feţei, inclusiv platysma coli. În interiorul osului pietros se desprinde o ramură pentru muşchiul scăriţei. Nervul coarda timpanului, care transportă fibrele gustative de la două treimi anterioare ale limbii, se uneşte cu nervul facial în canalul facial, iar o ramură scurtă asigură inervaţia senzitivă cutanată a unei regiuni din meatul acustic extern. Nervul conţine şi fibre parasimpatice preganglionare destinate glandei lacrimale.

Deosebirea dintre leziunile de neuron motor central şi periferic ale muşchilor faciali este de obicei facilă. În general, în leziunile neuronului motor central este păstrată forţa musculară la nivelul muşchilor faciali superiori, deoarece aceştia au inervaţie emisferică bilaterală. Tonusul muscular nu se pierde în leziunile de neuron motor central, astfel că imobilitatea facială, care este o trăsătură dominantă a sindromului de neuron motor periferic, nu apare.

Nervul facial poate fi afectat împreună cu nervul trigemen în tumori de unghi pontocerebelos. În trecut, afectarea în infecţii ale urechii medii era frecventă. Poate fi afectat în carcinomatoza meningeală, fracturi şi tumori ale bazei craniului, într-o diversitate de neuropatii craniene şi herpesul zoster cefalic, dar cea mai frecventă este, de departe, paralizia Bell (paralizia facială periferică "a frigore"). Mai periferic, nervul poate fi afectat în tumori parotidiene.

Paralizia Bell

Acest termen descrie o paralizie facială unilaterală cu debut relativ rapid, datorată unei leziuni a nervului în canalul facial. Gustul poate fi de asemenea afectat. Poate apărea la orice vârstă, cel mai frecvent între 20 şi 50 de ani şi afectează ambele sexe în mod egal. Cauza este necunoscută. În stadiul acut nervul este edemaţiat şi compresia în interiorul canalului facial poate determina afectarea fibrelor nervoase.

Debutul este rapid şi este frecvent precedat sau acompaniat de durere puternică retroauriculară, în regiunea mastoidiană. Aceasta dispare în câteva zile şi nu este prezentă în toate cazurile. Paralizia atinge maximum de severitate în 1–2 zile, dar poate progresa în decurs de câteva zile. Poate apărea paralizie completă. În etajul inferior al feţei aceasta poate produce o uşoară dizartrie şi oarecare dificultate la alimentare, deoarece resturile alimentare se acumulează între arcadele dentare şi obraji, iar lichidele băute refluează. Faţa devine imobilă şi, când pacientul zâmbeşte, aceasta deviază de partea sănătoasă. Paralizia muşchiului orbicular al ochiului determină imposibilitatea ocluziei voluntare a pleoapelor şi apariţia ectropionului, în special la subiectul vârstnic. Aceasta poate determina leziuni conjunctivale prin corpi străini sau conjunctivită. Dacă paralizia este parţială, etajul facial inferior este, în general, mai afectat decât cel superior.

În cazurile mai severe, pierderea gustului în două treimi anterioare ale limbii este adesea prezentă, iar paralizia muşchiului scăriţei determină scăderea toleranţei la sunete puternice de tonalitate înaltă.

Paralizia Bell trebuie diferenţiată de leziunile selective ale nervului facial în trunchiul cerebral, caz în care gustul nu este afectat. O paralizie facială mai uşoară, asemănătoare cu paralizia Bell, poate să apară în scleroza multiplă, în care examenul clinic evidenţiază afectări neurologice mai extinse sau istoricul indică antecedente de suferinţă neurologică. În ceea ce priveşte leziunile periferice, trebuie excluse afecţiunile urechii medii. Paralizia facială datorată herpesului zoster cefalic va fi discutată ulterior. O paralizie facială poate fi o mononeuropatie în cadrul unei afecţiuni generalizate, dintre care cele mai importante sunt diabetul, borelioza Lyme şi sarcoidoza. Paralizia Bell este rareori bilaterală, dar într-o astfel de situaţie trebuie suspectată existenţa unui sindrom Guillain-Barré. Acesta poate debuta prin deficit de forţă la nivel facial, sau simptomatologia se poate limita la musculatura facială. Apariţia deficitului de forţă musculară la nivel facial bilateral ridică de asemenea suspiciunea de sarcoidoză.

În aproximativ 85% din cazurile de paralizie Bell, aceasta este rezultatul blocajului conducerii în interiorul canalului facial fără degenerare axonală, aceasta fiind efectiv situaţia în cazurile de paralizie uşoară. Blocajul de conducere este consecinţa probabilă a demielinizării segmentare. În cazul în care deficitul de forţă musculară nu se agravează, toate aceste cazuri se remit complet în câteva săptămâni. În cazurile de paralizie totală, o proporţie dintre acestea vor fi rezultatul blocului de conducere, dar în aproximativ 15 % din cazuri apare degenerare axonală. Cei cu bloc de conducere se vor remite satisfăcător în câteva săptămâni. La pacienţii cu leziune degenerativă recuperarea trebuie să se producă prin regenerare axonală. Reinervarea nu apare mai devreme de 3 luni iar recuperarea este adesea incompletă sau chiar absentă. Sincineziile sunt frecvente după reinervare, astfel încât clipitul, de exemplu, poate determina contracţia simultană a comisurii bucale ipsilaterale. Se poate produce, de asemenea, o reinervare parasimpatică aberantă, ceea ce determină apariţia lăcrimării ca răspuns la stimuli gustativi ("lacrimi de crocodil").

Excitabilitatea axonală se păstrează distal de leziune timp de 3–4 zile după întrerupere. Nu este posibilă certificarea degenerării axonale prin teste electrodiagnostice, în această perioadă. După acest interval, stimularea electrică a nervului facial la nivelul găurii stilomastoidiene prin impulsuri scurte va determina contracţia musculară dacă paralizia este prin bloc de conducere sau nu se va obţine nici un răspuns dacă s-a produs degenerare axonală.

În stadiile precoce, obiectivul principal al tratamentului este prevenirea fie a unei leziuni parţiale, fie a paraliziei complete datorată unui bloc de conducere care progresează spre o leziune degenerativă. Există dovezi că tratamentul cu corticosteroizi este avantajos prin reducerea edemului nervului. Astfel, este justificat tratamentul cu corticosteroizi al tuturor cazurilor diagnosticate în primele zile de la debut. Este indicat un tratament cu durata de o săptămână, cu doză iniţială mare.

S-a luat în considerare decompresia chirurgicală a nervului. Pentru a fi eficientă, aceasta trebuie efectuată precoce, ceea ce nu se justifică deoarece 85% din cazuri se remit satisfăcător fără tratament. Până în prezent, nu se pot determina cu exactitate cazurile care vor evolua spre o leziune degenerativă. Dacă aceasta ar fi fost posibil, decompresia s-ar fi putut efectua în aceste cazuri selecţionate.

Este utilă efectuarea de studii electrodiagnostice la o săptămână de la debut. Dacă aceasta depistează o leziune degenerativă, atunci se ştie că recuperarea va fi întârziată. Poate fi utilă o proteză dentară care să ridice comisura bucală pentru a reduce deformarea facială. Pacienţii cu ectropion sever pot necesita o tarsorafie laterală pentru protejarea ochiului. Stimularea electrică a muşchilor faciali paralizaţi nu modifică în nici un fel prognosticul.

În cazurile în care nu se produce regenerarea, operația poate fi efectuată din considerente estetice, pentru compensarea deformării faciale. Comisura bucală poate fi ridicată printr-o bandă fascială atașată de fascia temporală, dar rezultatul nu este niciodată suficient de bun. Restaurarea tonusului facial poate fi obținută prin anastomozarea nervului hipoglos la facial, dar cu prețul denervării limbii pe partea ipsilaterală. Nici o intervenție chirurgicală nu trebuie întreprinsă dacă nu a trecut suficient timp care să permită regenerarea. Această așteptare trebuie să fie de circa 9 luni.

Paralizia facială datorată herpesului zoster "geniculat" (sindromul Ramsay-Hunt)

Paralizia facială cu debut rapid, acompaniată de durere severă în interiorul și în jurul meatului acustic extern și la nivelul gâtului poate însoți zosterul cefalic. Pot fi detectate vezicule în ureche și ulcerații în conductul auditiv sau în orice altă zonă a capului. Ocazional, apar concomitent vertije, tinnitus și un oarecare grad de surditate prin afectarea nervului opt (herpes zoster otic).Prognosticul pentru recuperarea paraliziei faciale este mai rezervat decât în paralizia Bell.

Spasmul hemifacial

Aceasta este o afecțiune unilaterală care afectează mușchii faciali și produce mișcări contractile și clonice neregulate ale acestora, de obicei, cu debut insidios. Apare cel mai frecvent la femei de vârstă medie. Poate exista un ușor deficit de forță a musculaturii faciale, dar nu apar paralizii severe. De obicei nu poate fi evidențiată o cauză subiacentă. Această afecțiune interesează selectiv nervul facial, în interiorul trunchiului cerebral sau la nivelul fosei posterioare.

Debutează prin contracții intermitente la nivelul mușchilor faciali perioculari și la nivelul comisurii bucale. Aceste mișcări cresc progresiv ca frecvență și se extind afectând și restul musculaturii faciale, adesea progresia făcându-se pe parcursul mai multor ani. Dacă devin severe, fața este contorsionată prin spasme clonice neregulate care pot menține ochiul închis perioade îndelungate. Distorsiunea facială poate fi extrem de neplăcută pentru pacient, care observă că spasmul tinde să se accentueze la stresul emoțional.

Această afecțiune trebuie diferențiată de fasciculațiile faciale benigne ("bătaia pleoapelor"), de obicei perioculare care apar în caz de fatigabilitate, stres și de contracțiile miokimice care sunt întâlnite ocazional ca o manifestare în scleroza multiplă. Ultimele sunt mișcări neregulate, persistente ale mușchilor faciali care retrocedează în 1□2 săptămâni. Diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni se face prin electromiografie (vezi subcapitolul 2.5.).

Nu există nici un tratament satisfăcător disponibil. Dacă accentuarea la stimulii emoționali este evidentă, administrarea de diazepam sau preparate similare poate produce o ușoară ameliorare. În cazurile severe, injectarea de toxină botulinică poate fi utilă, dar această operațiune trebuie repetată. Este menționată intervenția neurochirurgicală ca tratament al compresiei nervului în cursul traiectului său intracranian de către vase aberante.

Nervul glosofaringian

Cel de-al IX-lea nerv cranian părăsește craniul prin gaura jugulară, lângă nervul X. Nervul glosofaringian inervează mușchiul stilofaringian și mușchii constrictori ai faringelui. Fibrele parasimpatice asigură inervația glandei parotide. Fibrele senzitive provin din treimea posterioară a limbii, din ureche, din conductul auditiv și din nazofaringe, iar aferențele chemoreceptoare și baroreceptoare provin de la sinusul carotidian.

Rareori nervul glosofaringian este afectat izolat. Leziunile apar de obicei împreună cu cele ale nervului vag și dau naștere disfagiei, afectării sensibilității faringiene și pierderii sensibilității gustative în treimea posterioară a limbii. Poate fi afectat în sindromul de gaură jugulară (sindromul Vernet) împreună cu nervii vag și accesor, cele mai frecvente cauze fiind tumorile glomice și carcinoamele metastatice. Nervul poate fi, de asemenea, afectat în neuropatia difterică și polinevrita craniană.

Nevralgia glosofaringiană este o formă rară de nevralgie. Caracteristicile sale sunt de altfel comparabile cu cele ale nevralgiei trigeminale în ceea ce privește severitatea durerii, circumstanțele apariției scurtelor paroxisme, provocarea ei de către diferite acțiuni precum vorbitul sau mestecatul și remisia sa. Ca și nevralgia trigeminală este întâlnită frecvent la vârstnici iar durerea poate fi limitată inițial la ramuri individuale. Astfel, durerea poate fi simțită în profunzimea urechii, datorită ramurii timpanice, sau la nivelul gâtului, datorită ramurilor faringiene.

Tratamentul cu carbamazepină poate fi eficace. În cazul durerilor severe, necalmate de acest medicament, poate fi necesar un tratament chirurgical care constă de obicei în secționarea nervului.

Nervul vag

Nervul cranian zece are o structură complexă. În interiorul cutiei craniene este însoțit de diviziunea craniană a nervului accesor. Părăsește craniul prin gaura jugulară. Fibrele somatosenzitive provin de la conductul auditiv iar fibrele visceroaferente provin de la faringe, laringe, trahee, esofag și viscerele toracice și abdominale. Fibrele motorii se distribuie la musculatura striată a palatului și faringelui și prin nervii laringei extern și recurent la musculatura laringelui. Fibrele parasimpatice asigură inervația glandei parotide (prin nervul glosofaringian), a inimii și a viscerelor abdominale.

Simptomele importante de afectare a nervului vag sunt cele legate de inervația faringiană și laringiană. Celulele de origine ale nucleului ambiguu din bulb pot fi lezate în sindromul medular lateral, afecțiunile neuronului motor și în poliomelita acută bulbară determinând disfagie și disfonie. Afectarea împreună cu nervul glosofaringian în sindromul de gaură jugulară a fost deja menționată. Nervul laringeu recurent poate fi afectat în timpul operațiilor pe tiroidă sau prin tumori cervicale ori intratoracice, de obicei carcinom bronșic. Nervul laringeu recurent stâng poate fi afectat în anevrismele de arc aortic. Nu sunt rare leziunile izolate, inexplicabile de nerv laringeu recurent.

Leziunile nucleare sau vagale înalte, ca și cele care afectează laringele, produc paralizie de văl palatin și faringiană. Dacă paralizia palatofaringiană este unilaterală, ea este asimptomatică. Lueta este deplasată de partea contralaterală în timpul fonației iar sensibilitatea faringiană este afectată pe partea leziunii. În paralizia bilaterală există pareza de palat care determină vocea nazonată și regurgitarea nazala a lichidelor în timpul tentativelor

de a înghiţi. Paralizia palatofaringiană bilaterală poate fi întâlnită în leziunile de neuron motor, poliomielită bulbară, neuropatie difterică şi polinevrita craniană.

Paralizia laringiană intrinsecă unilaterală prin leziuni ale nervului recurent poate fi asimptomatică sau poate determina răguşeală. Dacă este afectat şi nervul laringeu superior determinând paralizia muşchiului cricotiroidian, coarda vocală afectată se găseşte în poziţie paramediană, relaxată. Efectele leziunii bilaterale a nervilor laringei recurenţi depind de gradul de apropiere a corzilor vocale. Leziunile cu debut insidios au tendinţa să determine disfonie şi, de asemenea, stridor la efort. În leziuni parţiale, apropierea semnificativă a corzilor vocale poate rezulta prin paralizia selectivă a muşchilor abductori, determinând îngustarea căilor aeriene şi necesitând uneori traheostomie. În leziunile bilaterale care afectează concomitent nervii laringei recurenţi şi superiori, ambele corzi vocale sunt paralizate şi se află în poziţie relaxată. Fonaţia este imposibilă.

Nervul spinal accesor

Nervul cranian unsprezece îşi are originea în măduva cervicală superioară şi bulbul inferior. Nervul trece prin gaura occipitală şi se uneşte cu porţiunea craniană a nervului înainte ca acesta să părăsească craniul prin gaura jugulară. Nervul spinal accesor se separă ulterior şi inervează muşchii sternocleidomastoidian şi trapez, ultimul fiind inervat şi de către plexul cervical.

Nervul poate fi afectat de leziuni în regiunea găurii jugulare, dar mai frecvent în cadrul traumatismelor cervicale sau al operaţiilor de extirpare a unor formaţiuni cervicale, în mod particular când se traversează triunghiul posterior al gâtului. Leziuni izolate, inexplicabile ale nervului pot fi întâlnite ocazional.

Paralizia unilaterală a muşchiului sternocleidomastoidian trece de obicei neobservată de către pacient. Muşchiul nu proemină când capul este întors spre partea contralaterală. Paralizia trapezului determină, pe de altă parte, dificultate în ridicarea braţului deasupra orizontalei, în ridicarea umărului şi apropierea scapulei de linia mediană şi, prin acestea, dificultate în deplasarea posterioară a braţului în extensie. Umărul este căzut când braţul atârnă de partea ipsilaterală şi scapula proemină moderat când pacientul încearcă să ridice braţul lateral.

Nervul hipoglos

Nervul hipoglos inervează toţi muşchii limbii, atât intrinseci cât şi extrinseci. Părăseşte craniul prin gaura condiliană anterioară. O leziune unilaterală a nervului hipoglos determină paralizia şi atrofia ipsilaterală a limbii. În timpul protruziei limba deviază de partea paralizată. Articularea cuvintelor nu este modificată. Nervul poate fi afectat prin tumori în regiunea găurii condiliene anterioare, sau prin tumori sau traumatisme cervicale penetrante. Dacă leziunea este situată unilateral, în regiunea inferioară a trunchiului cerebral, poate fi combinată cu hemiplegie contralaterală.

Regiunile bilaterale determină atrofie generalizată a limbii. Protruzia devine imposibilă şi articulaţia cuvintelor este afectată. Cauza cea mai frecventă o reprezintă leziunea de neuron motor (paralizia bulbară progresivă). Atrofia limbii este însoţită de obicei de fasciculaţii.

Bibliografie

Adour, W.E.K., et al. (1972). *Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy).* În: New England Journal of Medicine 287, 1268-75.

Asbury, A.K., Aldredge, H., Hershberg, R., and Fisher, C.M. (1970). *Oculomotor palsy in diabetic mellitus: a clinicopathological study.* În: Brain 93, 555-66.

Brodal, A. (1965). *The cranial nerves* (2nd edn), Blackwell Scientific, Oxford.

Bruyn, G.W. (1983) *Glossopharyngeal neuralgia.* În: Cephalgia 3, 143-9.

Cogan, D.G. (1956). *Neurology of the ocular muscles* (2nd edn). C.C. Thomas, Sprigfield.

Cogan, D.G. (1966). *Neurology of the visual system.* C.C. Thomas, Springfield.

Dyck, P.J., Thomas, P.K., Griffin, J.W., Low, P.A., and Poduslo, J.F. (ed.) (1993). *Peripheral neuropathy* (3rd edn). W.B.Saunders, Philadelphia.

Esslen, E. (1977). *The acute facial palsies. Investigations on the localization and pathogenesis of meatolabyrinthine facial palsies.* Springer Verlag, New York.

Farell, D.A. and Medsger, A. (1982). *Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis.* În: American Journal of Medicine 73, 57-61.

Katusic, S., Beard, C.M., Bergstralh, E., and Kurland, L.T. (1990). *Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia.* În: Annals of neurology 27, 89-95.

Lecky, B.R.F., Hughes, R.A.C., and Murray, N.M.F. (1987). *Trigeminal sensory neuropathy.* A study of 22 cases. În: Brain 110, 1463-86.

Rush, J.A. and Younge, B.R. (1966). *Paralysis of cranial nerves III, IV and VI: causes and prognosis of 1000 cases.* În: Archives of Ophtalmology 99, 76-89.

3.7. Sistemul nervos autonom

R. BANNISTER
(*Traducerea: Inimioara Cojocaru şi Virgil Apostol*)

Sistemul nervos autonom inervează toate viscerele corpului. Acesta prezintă o organizare nervoasă complexă la nivelul creierului, măduvei spinării şi periferic ca şi sistemul nervos somatic, dar rămâne predominant involuntar şi autonom. După cum a afirmat Claude Bernard, "natura a gândit prevăzător să scoată aceste fenomene importante de sub controlul unei voinţe posibil ignorante". Langley, care în 1898 a propus termenul "sistem nervos autonom", şi-a bazat experienţele pe blocarea sinapselor din ganglioni sub acţiunea nicotinei. În 1921, Loewi a descoperit "*Vagusstoff*" (substanţa vagală), care este eliberată prin stimularea nervului vag şi care s-a dovedit a fi acetil-colina. În acelaşi an, Cannon a descoperit că *simpatina*, identificată mai târziu cu noradrenalina, este produsă prin stimularea trunchiului simpatic. Baza a fost deci fixată pentru distincţia făcută de Dale între transmisia colinergică şi adrenergică din sistemul nervos autonom.

Anatomie şi fiziologie

Sistemul nervos autonom periferic, un sistem eferent, este alcătuit din neuroni care sunt dispuşi în afara sistemului nervos central şi care asigură inervaţia viscerală. Atât sistemul simpatic cât şi cel parasimpatic au neuroni preganglionari la nivel cerebral şi medular situaţi după cum se observă în fig.3.19. Ramurile aferente ale reflexelor autonome pot fi situate în orice nerv aferent.

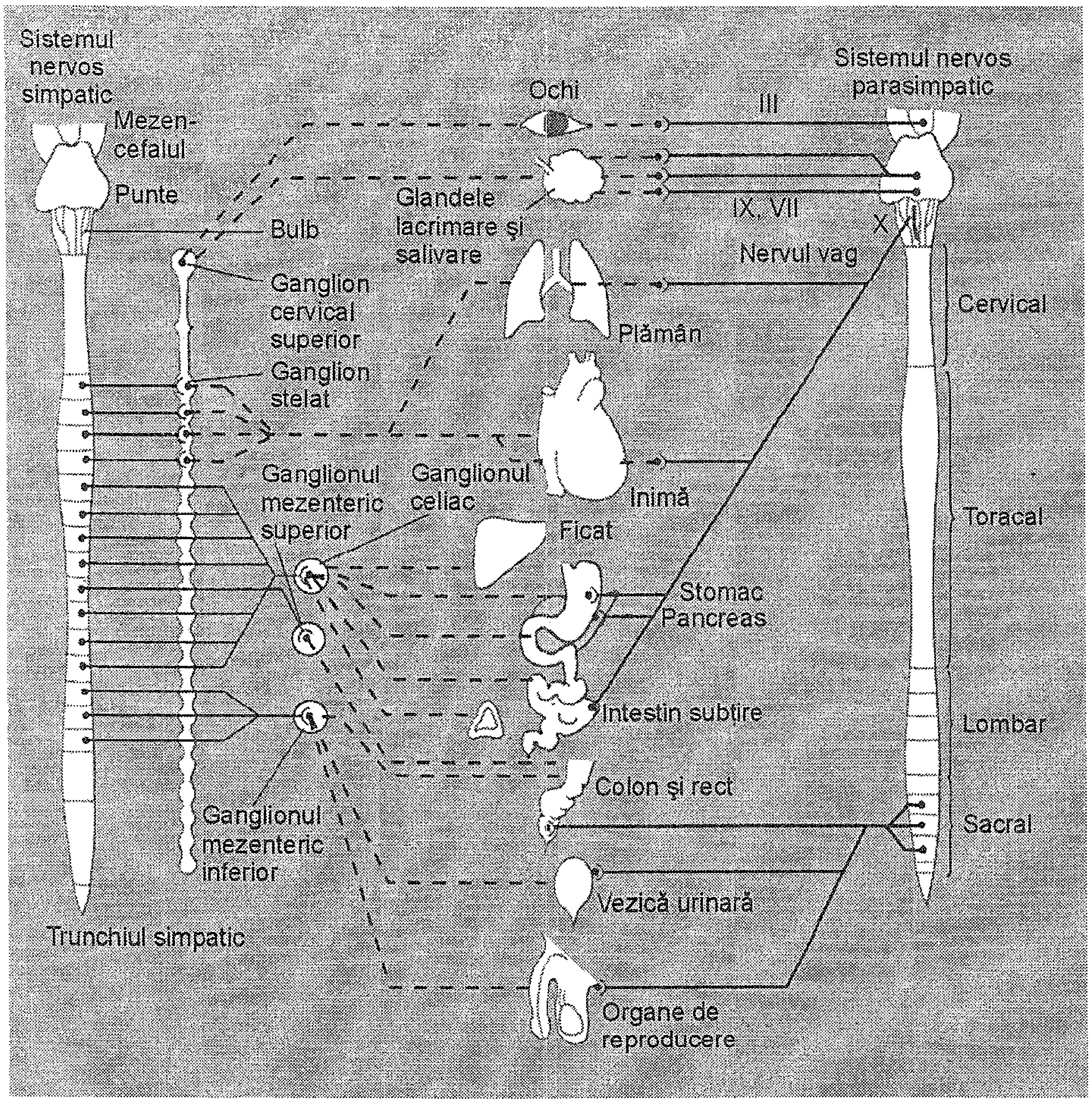


Fig.3.19. Sistemul nervos autonom periferic. Inervaţia simpatică a vaselor, glandelor sudoripare şi a muşchilor piloerectori nu este figurată. Liniile continue – axoni preganglionari; liniile întrerupte – axoni postganglionari (reprodus după Bannister, 1992, cu permisiunea autorului).

Fibrele simpatice preganglionare sunt mielinice şi părăsesc rădăcinile spinale ca ramuri comunicante albe şi fac sinapsă la nivelul ganglionilor. Fibrele postganglionare nemielinice ajung la nivelul rădăcinilor spinale anterioare prin modalităţi ilustrate în fig 3.20, deşi unele fibre simpatice traversează ganglionii şi fac sinapsă în ganglioni mult mai periferici, urmând dispoziţia fibrelor parasimpatice.

Transmiţătorul la nivelul tuturor terminaţiilor preganglionare este acetilcolina, care nu este blocată de atropină (efect nicotinic), în timp ce acţiunea acetilcolinei la nivelul căpătului distal al fibrelor postganglionare colinergice este blocată de atropină (efect muscarinic). Noradrenalina este principalul transmiţător pentru nervii simpatici postganglionari, excepţie fiind nervii cu rol în sudoraţie, care la oameni sunt colinergici, unele fibre vasodilatoare pentru muşchi şi, de asemenea, adrenosuprarenala, care este inervată de fibre preganglionare (colinergice) şi care, ea însăşi, secretă îndeosebi adrenalină. Noradrenalina este depozitată la nivelul terminaţiilor şi este eliberată prin activitatea nervoasă sau prin medicamente simpatomimetice, care pot să acţioneze parţial indirect asupra ganglionilor sau central (ca efedrina şi amfetamina) sau asupra terminaţiilor (precum fenilefrina sau tiramina). Acţiunile diferite ale noradrenalinei şi adrenalinei sunt determinate de efectele relative asupra diferiţilor receptori. α-Receptorii pot fi atât postsinaptici (α_1) sau presinaptici (α_2, care atunci când sunt stimulaţi scad eliberarea transmiţătorului). β-Receptorii mediază vasodilataţia, în special în muşchi, cresc ritmul şi forţa inimii cu tendinţa la aritmii şi determină relaxare bronşică. Ei sunt divizaţi în β_1 receptori, mediind acţiunea cardiacă cronotropă a izoprenalinei şi β_2-receptori, care sunt responsabili pentru majoritatea efectelor periferice ale stimulării β-adrenergice.

Celulele sistemului nervos autonom tind să funcţioneze în asociere şi aceasta este realizată predominant prin joncţiuni intercelulare la nivelul celulelor ganglionare care au fost demonstrate prin microscopie electronică şi tehnici de secţionare la criostat. Ganglionii autonomi conţin, de asemenea, celule mici intens fluorescente, care conţin multe peptide, considerate a fi modulatori şi transmiţători la nivel sinaptic. Substanţa P, peptidul vasoactiv intestinal (VIP), enkefalinele şi somatostatina au fost identificate la nivelul ganglionilor autonomi, deşi rolul lor precis în controlul transmisiei nervoase nu este încă bine cunoscut.

Informaţiile anterioare asupra unui simplu antagonism între sistemul simpatic-adrenergic, determinând mai degrabă răspunsuri neselective de tipul "totul sau nimic", şi sistemul parasimpatic-colinergic, dovedind activitate tonică, au deschis drumul către o nouă imagine a sistemului nervos autonom cu mare selectivitate. Deşi cele două sisteme, în general, prezintă funcţii antagoniste, există o subtilitate a acţiunii integrative cel puţin la fel de complexă ca cea a sistemului nervos somatic. Au fost descoperiţi noi transmiţători şi modulatori, mulţi foarte activi, precum şi

receptori, atât presinaptici cât şi postsinaptici, care pot fi blocaţi, activaţi sau modificaţi ca număr sau afinităţi. Au apărut principii generale biologice noi privitoare la reglarea "în sus" şi "în jos" prin agonişti ai numărului şi afinităţilor receptorilor şi prin manipularea farmacologică a receptorilor presinaptici şi postsinaptici prin eliberarea transmiţătorilor, depleţie sau blocaj.

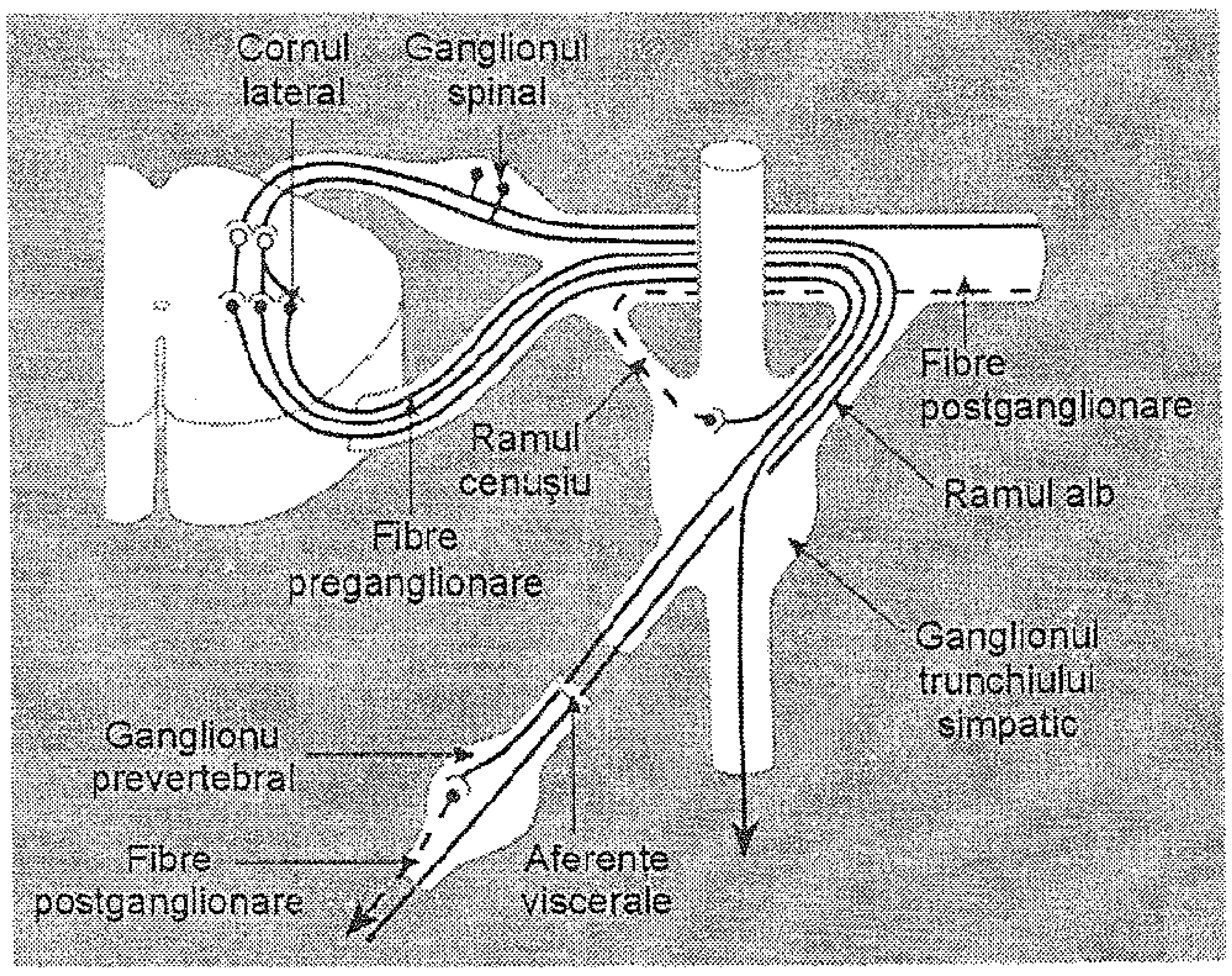


Fig. 3.20. Arcul reflex spinal autonom (Reprodus după Bannister, 1992, cu permisiunea autorului).

Clasificarea afecţiunilor autonome
(tabelul 3.9)

O clasificare convenabilă a sindroamelor de insufucienţă autonomă primară, cazuri fară cauze determinante cunoscute, este următoarea:

1) insuficienţa autonomă pură, fără afecţiuni neurologice asociate;

2) insuficienţa autonomă şi atrofia multisistemică cu o varietate de tulburări neurologice (de obicei, dar nu întotdeauna inclunzând parkinsonismul);

3) insuficienţa autonomă şi boala Parkinson aparentă.

Insuficienţa autonomă apare izolat sau ca element asociat în două tipuri distincte şi recunoscute de afecţiuni neurodegenerative: atrofia multisistemică şi boala Parkinson (vezi capitolul 10). Shy şi Drager (1960) au descris sindromul neurologic complex care le poartă numele, denumit în prezent insuficienţă autonomă cu atrofie multisistemică, în care hipotensiunea posturală poate fi însoţită de semne pirmaidale, extrapiramidale şi cerebeloase. Mai târziu a fost recunoscută o variantă rară în care insuficienţa autonomă a fost asociată cu boala Parkinson aparent tipică. Cazurile de insuficienţă autonomă pură examinate la necropsie au evidenţiat fie incluzii intranucleare cu corpi Lewy, legând aceste cazuri de boala Parkinson, fie modificări minore de tipul atrofiei multisistemice.

Tabelul 3.9. **Clasificarea afecţiunilor autonome (adaptată după Bannister şi Mathias, 1992, cu permisiune)**

Centrale, primare
Insuficienţa autonomă pură
Insuficienţă autonomă cu atrofie multisistemică
Insuficienţă autonomă cu boală Parkinson
Centrale, secundare
Leziuni cerebrale centrale: craniofaringioame, leziuni vasculare
Infecţii ale sistemului nervos central; tabes dorsalis, boala lui Chagas, HIV
Leziuni ale măduvei spinării
Disautonomie familială
Genetice: deficienţă a dopamin □-hidroxilazei
Neuropatii autonome distale
Afecţiuni medicale generale: diabet, amiloidoză, porfirie, boala Tangier, boala Fabry, HIV
Afecţiuni autoimune: pandisautonomia acută sau subacută; sindromul Guillain-Barré, miastenia, artrita reumatoidă
Medicamente
Substanţe neurotoxice: alcoolism, encefalopatie Wernicke
Tranchilizante: fenotiazine, barbiturice
Antidepresive: triciclice, inhibitori de monoaminoxidază
Medicamente hipotensoare vasodilatatoare: prazosin, hidralazine
Medicamente hipotensoare cu acţiune centrală: metildopa, clonidină
Medicamente blocante ale neuronilor adrenergici: guanetidină, betanidină, debrisochină
Medicamente blocante □-adrenergice: fenoxibenzamină, labetalol
Medicamente blocante ale ganglionilor: hexametoniu, mecamilamina
Inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei: captopril

Rarele cazuri de insuficienţă autonomă cu boală Parkinson sunt distincte de cele cu atrofie multisistemică în care degenerarea striatonigrală sau atrofia olivopontocerebeloasă sau ambele pot fi prezente.

Caracteristicile clinice ale sindroamelor insuficienţei autonome primare

Caracteristicile clinice ale insuficienţei autonome primare sunt similare atât în insuficienţa autonomă pură, cât şi în insuficienţa autonomă cu atrofie multisistemică. Dacă efectele medicamentelor sau insuficienţa adrenergică au fost excluse, hipotensiunea posturală persistentă este sigur datorată unei leziuni nervoase şi cele mai frecvente simptome ale hipotensiunii posturale sunt vertijul postural şi oboseala sau crizele de pierdere a conştienţei la efort sau după mese. Totuşi, primele simptome ale insuficienţei autonome sunt uşoare, insidioase şi frecvent neobservate sau diagnosticate greşit. Pacienţii sunt de vârstă medie sau vârstnici iar bărbaţii sunt afectaţi aproximativ de două ori mai mult decât femeile. La bărbaţi, impotenţa şi pierderea libidoului sunt frecvent primele simptome. Pacienţii care trăiesc într-un mediu cald se pot plânge de incapacitatea de a transpira. Mai târziu, apar primele simptome ale vertijului postural sau sincopă, urmate de simptome ale vezicii urinare, incluzând incontinenţa. Atacurile posturale pot fi atacuri de cădere asemănătoare cu disfuncţia vasculară bruscă a trunchiului cerebral, dar mai frecvent apare o reducere gradată a conştienţei de aproximativ o jumătate de minut, în timp ce pacientul stă în picioare sau merge. O durere tranzitorie la nivelul cefei, iradiind către regiunea occipitală a craniului şi către umeri, precede frecvent pierderea propriu-zisă de conştienţă. Uneori există tulburări de vedere tranzitorii, scotoame, halucinaţii pozitive sau vedere telescopată, sugerând o ischemie a lobului occipital. Pacientul poate cădea în genunchi. Experienţa îl învaţă că după ce stă culcat câteva minute dispar toate simptomele, inclusiv cefaleea occipitală. Recuperarea după astfel de simptome neurologice tranzitorii este de obicei completă.

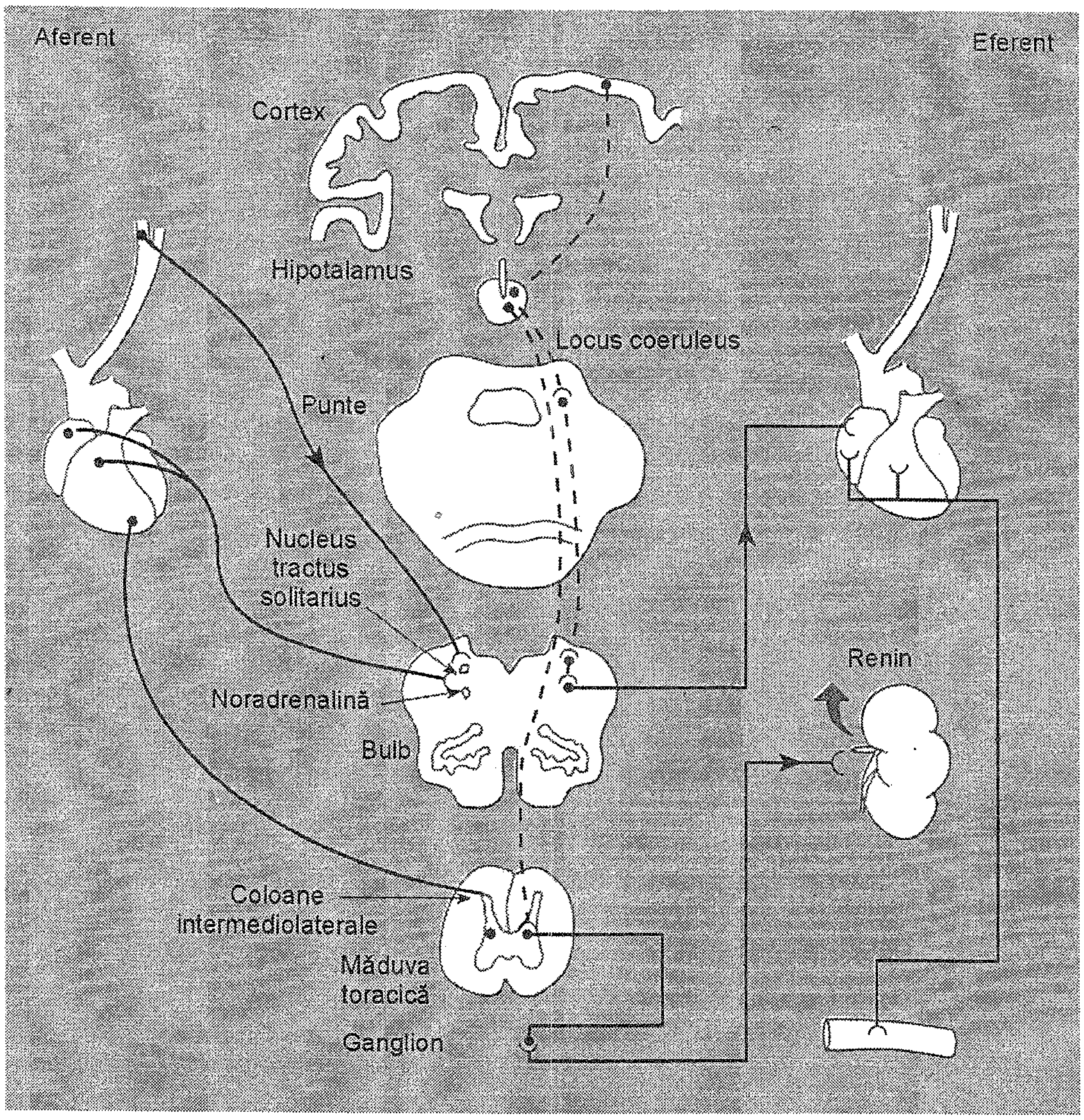


Fig. 3.21. Diagrama mecanismelor de control cardiovascular. LC-locus coeruleus; NTS-nucleul tractului solitar; R-renină (Reprodus după Bannister şi Mathias, 1992, cu permisiunea autorilor).

Accidentele cerebrovasculare ocluzive sunt rare, fapt posibil întrucât bolnavul prezintă vasodilataţie cerebrală continuă datorită perioadelor lungi – ani – de hipotensiune posturală. Atacurile diferă de leşinul obişnuit prin aceea că bolnavul nu transpiră şi nu există bradicardie vagală. Boala pare a progresa timp de 5 sau mai mulţi ani înainte de a surveni o incapacitate semnificativă. Apar unele acuze rare nonneurologice. Unii pacienţi, dacă sunt trataţi prin repaus la pat pentru simptome hipotensive, dezvoltă o hipertensiune de decubit persistentă de o asemenea severitate încât pot prezenta edem papilar cu hemoragii retiniene.

La pacienţii cu insuficienţă autonomă, ingestia alimentelor determină modificări hormonale, nervoase şi hemodinamice regionale care pot fi legate de o scădere marcată a presiunii sanguine, chiar în poziţie de decubit. Aceasta poate fi o problemă clinică considerabilă. După ingestia alimentelor, apare vasodilataţia splanhnică, datorită peptidelor vasoactive (posibil somatostina), care nu este contracarată de efecte hemodinamice adecvate în alte teritorii circulatorii.

Modificările neurologice din atrofia multisistemică sunt la fel de insidioase ca şi manifestările cardiovasculare. Ele pot fi însă mai precoce. Cele mai frecvente semne precoce sunt din categoria bolilor extrapiramidale în care rigiditatea este mai evidentă decât akinezia sau tremorul. Diagnosticul real este stabilit dacă hipotensiunea posturală uşoară se agravează sub tratamentul cu levodopa sau dacă se constată o lipsă neaşteptată de efect a acestui tratament, medicul considerând iniţial cazul ca fiind boală Parkinson. La unii pacienţi, tremorul cerebelos, adeseori cu o marcată componentă de trunchi, este semnul cel mai precoce al implicării cerebeloase. Sindromul extrapiramidal poate progresa şi pot fi prezente semne şi simptome adiţionale, incluzând semne piramidale, atrofii musculare, inegalitate pupilară şi anomalii respiratorii, incluzând apneea de somn şi stridorul laringian. Ordinea apariţiei simptomelor neurologice este variabilă. Atrofia trunchiului cerebral cu atrofia punţii, a pedunculilor cerebrali, atrofia vermisului şi cortexului cerebelos pot fi demonstrate prin examen CT, RMN sau PET.

Testarea funcţiei autonome

Introducere

Testarea funcţiei autonome (tabelul 3.10) este complicată prin faptul că în interiorul fiecărei părţi eferente din sistemul nervos autonom apar răspunsuri parţiale şi orice defect, central sau periferic, poate fi parţial corectat de alte mecanisme neuronale, chimice sau hormonale. Dacă adăugăm că leziunile cauzate de boală sunt frecvent multiple şi variabile, sarcina de a corela defectele reflexelor cu patologia poate părea dificilă. Totuşi, sistemul cardiovascular s-a dovedit a fi indicat pentru analiza disfuncţiilor autonome; analiza controlului cardiovascular este dublu relevantă, întrucât hipotensiunea posturală este unul dintre cele mai frecvente simptome ale funcţie autonome afectate.

Tabelul 3.10. **Câteva teste clinice utile ale insuficienţei autonome (adaptate după Bannister şi Mathias, 1992, cu permisiunea autorilor**

Reflexe cardiovasculare

Teste folosite şi răspunsurile:

1. Modificare a posturii: presiunea sanguină şi alura ventriculară monitorizate atunci când subiectul este în decubit, apoi repetarea măsurătorilor la 60^0. Rata pulsului şi răspunsul la noradrenalina plasmatică în ortostaţiune. Presiunea negativă asupra regiunii inferioare a corpului este o alternativă la ortostaţiune
2. Respiraţia profundă: prezenţa sau absenţa aritmiei sinusale; test al căii eferente vagale
3. Masajul sinusului carotudian: de partea dreaptă şi stângă, apoi monitorizarea ritmului cardiac şi a presiunii arteriale; test al căii eferente vagale. precauţie în cazul sensibilităţii crescute
4. Hiperventilaţie: timp de 30 s, determinând hipocapnie şi scăderea presiunii arteriale; răspunsul sugerează leziune aferentă, dacă este blocat baroreflexul
5. Apneea inspiratorie: determină vasoconstricţie reflexă a mâinilor; reflex medular
6. Stres: determină hipertensiune şi tahicardie; teste ale căii eferente simpatice:
   a) strângerea pumnului, susţinută submaximal pentru 90s
   b) trezire corticală bruscă la zgomot neaşteptat
   c) calcule mentale (scăderi seriate rapide ale numărului 7 din 100)
   d) testul presor la rece - mâna menţinută în apă la 4^0 C timp de 90 s
7. Ţinerea voluntară a respiratiei: test al controlului central al respiraţiei; prelungit dacă există disfuncţie aferentă vagală
8. Manevra Valsalva: după o inspiraţie profundă, bolnavul efectuează o expiraţie forţată de 12 s printr-un tub conectat la un manometru cu mercur. Majoritatea subiecţilor pot menţine o o presiune de 30 mm Hg. La subiecţii normali există o tahicardie crescândă cu durata de 10 s sub expiraţie forţată susţinută. Presiunea sanguină scade iniţial, dar poate înceta să scadă după primele câteva secunde dacă vasoconstricţia simpatică periferică este normală. La eliberarea respiraţiei în mod normal presiunea sanguină creşte şi apare o bradicardie compensatorie
9. Teste farmacologice:
   a) noradrenalina plasmatică în repaus şi după 30 min de ortostatism
   b) răspuns presor şi bradicardie la perfuzia de noradrenalină (sau fenilefrină), test al sensibilităţii baroreflexe
   c) răspuns presor şi răspuns noradrenalinic la perfuzia cu tiramină; testul acumulării citoplasmatice a noradrenalinei
   d) bradicardie la atropină; test al funcţiei vagale

Transpiraţie

1. Răspuns la încălzirea corpului pentru a determina ridicarea temperaturii orale sau rectale cu 1^0 C în 90 min. Înregistrarea transpiraţiei şi măsurarea perfuziei sanguine la mâini. Test al căii simpatice de la hipotalamus la periferie
2. Răspuns la încălzirea de scurtă durată a trunchiului cu o lampă electrică pentru 90 s; un răspuns reflex, fără implicarea schimbării temperaturii corpului, utilizând aceleaşi căi eferente ca la răspunsul la încălzirea corpului
3. Răspunsuri la pilocarpina intramusculară; acţionează direct pe glandele sudoripare
4. Răspuns pilomotor şi sudomotor la metacolină intradermică; absent în leziunea postganglionară completă

Răspunsuri pupilare

1. Instilarea a 1:1000 adrenalină. Răspuns: dilatare după denervare postganglionară simpatică; fǎra efect pe pupila normală
2. Instilarea soluţiei proaspete de cocaină 2,5 %. Răspuns: dilatarea pupilei normale; fără efect după denervarea simpatică
3. Instilarea soluţiei proaspete de 2,5 % metacolină. Răspuns: Constricţie după denervare parasimpatică; fără efect asupra pupilei normale

Răspuns cutanat

Injectarea intradermică a 0,05 ml din soluţie 1‰ de fosfat de histamină determină apariţia unui disc eritematos. Acest răspuns este un reflex axonic mediat de transmisia antidromică de-a lungul fibrelor senzitive

Controlul homeostatic al presiunii sanguine poate fi perturbat prin leziuni la câteva niveluri, de la hipotalamus la periferie. Figura 3.21 reprezintă o diagramă mult simplificată a unora dintre căile nervoase implicate în reglarea presiunii sanguine. Există "centrii" corticali, limbici, hipotalamici anteriori şi posteriori, medulari la care aferenţele de la sinusul carotidian şi alte aferenţe pot fi integrate şi eferenţele prin vag şi sistemul simpatic către cord şi vasele sanguine pot fi coordonate. În insuficienţa autonomă, baroreceptorii, ca transductori de tip „feed-back" în termeni cibernetici, nu produc răspunsurile cerute la nivelul efectorilor, a rezistenţei şi capacităţii vaselor, a inimii şi a rinichilor. Această determină atât modificare la nivelul presiunii "fixe", cât şi instabilitate la stresuri.

Testarea clinică a funcţiei autonome

Când este găsită o reducere mai mare de 20 mm Hg a presiunii sistolice în ortostatism la un pacient simptomatic, investigarea în continuare este justificată şi o baterie de teste este necesară, ca cea sintetizată în tabelul 3.10. Cateterizarea arterei radiale sau brahiale va arăta cu precizie reducerea posturală şi fluctuaţiile la manevre diferite. Presiunea sanguină arterială digitală poate fi măsurată neinvaziv folosind manşeta gonflabilă cu emiţător de infraroşii şi senzor (Finapress) (Imholz şi col., 1988). În ortostatism presiunea arterială scade datorită absenţei constricţiei vaselor musculare şi din regiunea splanhnică (fig. 3.22). De asemenea, există absenţa denivelării în faza a IV-a a manevrei Valsalva, care normal survine ca rezultat al vasoconstricţiei periferice reflexe. Instabilitatea presiunii sanguine în insuficienţa autonomă este secundară parţial absenţei controlului baroreflex, dar şi hipersensibilităţii vaselor parţial denervate la transmiţătorul noradrenalinic; aceasta poate dermina hipertensiune în decubit.

Reflexele cardio-vasculare, asemenea reflexelor somatice, prezintă verigi eferente, centrale şi aferente; investigarea hipotensiunii posturale şi a manevrei Valsalva sunt necesare pentru evidenţierea topografiei leziunii: aferentă sau eferentă. Dacă răspunsul vasoconstrictor la stres, răspuns care porneşte din hipotalamus, lipseşte, aşa cum este în majoritatea cazurilor de induficienţă autonomă, atunci leziunea se consideră a fi eferentă. Nu există o metodă simplă de testare a căii aferente în prezenţa unei leziuni eferente. Au fost utilizate tehnici de investigare asociind hemoabaterea de la nivelul regiunii inferioare a corpului

pentru a stimula efectul de postură cu presiunea la nivelul gâtului pentru a "descărca" baroreceptorii carotidieni şi izolând astfel contribuţia altor aferenţe, inclusiv acelea din regiuni cu presiune joasă. O dovadă a absenţei activităţii simpatice a fost, de asemenea, evidenţiată prin testarea noradrenalinei plasmatice, care prezintă nivel scăzut la pacienţii cu insuficienţă autonomă şi care nu creşte în ortostatism (fig. 3.23). Pacienţii cu insuficienţă autonomă pură prezintă nivel noradrenalinic de repaus mai scăzut decât în insuficienţă autonomă cu atrofie multisistemică, deşi in nici una nu există creştere în ortostatism.

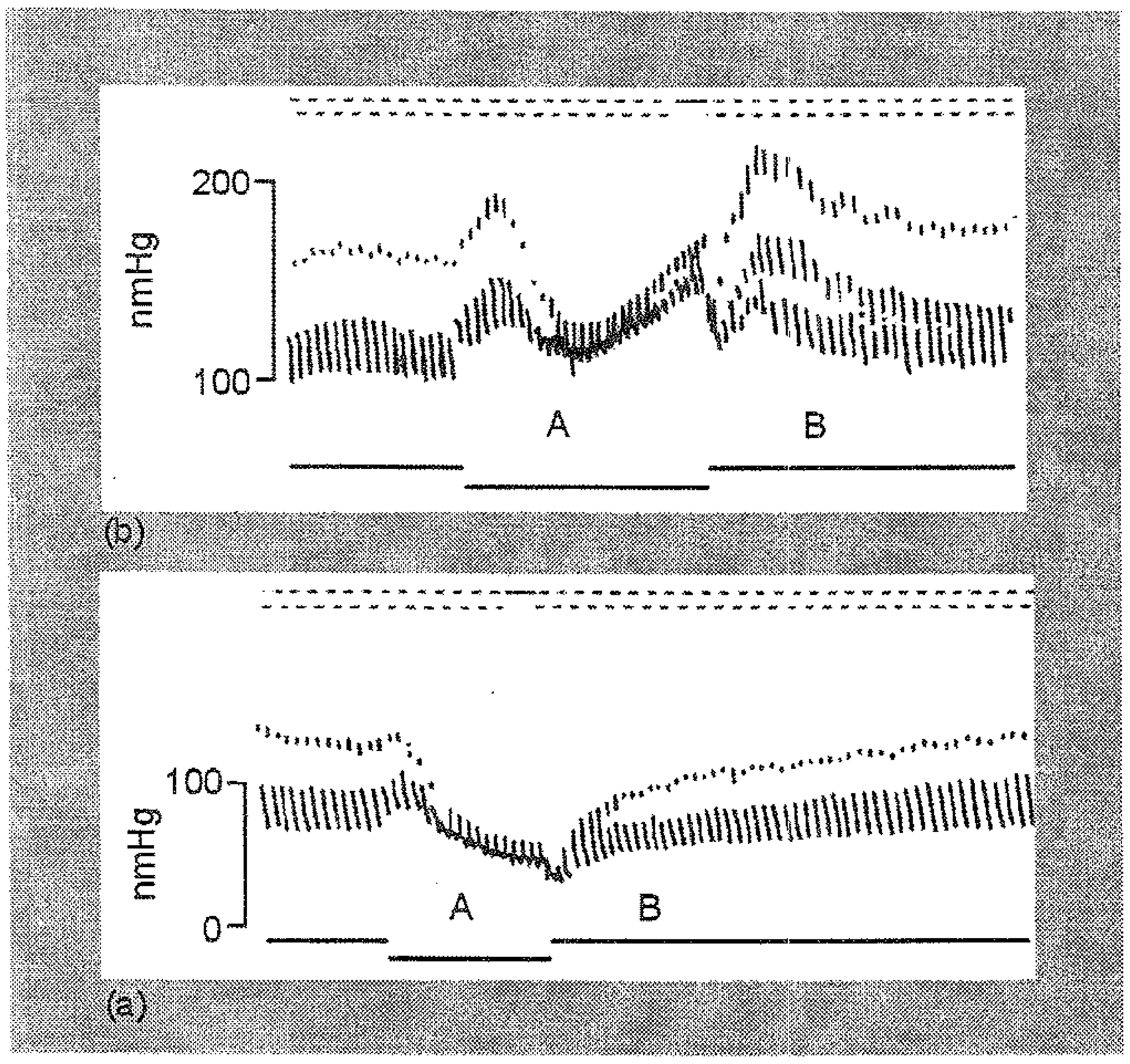


Fig. 3.22. *a* - Răspunsul Valsalva la un subiect normal, evidenţiind presiunea sanguină (linia superioară) şi înregistrarea cardiacă bătaie cu bătaie (linia inferioară). *b* - Manevra Valsalva, prezentând răspunsul profund anormal in insuficienţa autonomă. (Înregistrări reproduse după Bannister şi Mathias, 1992, cu permisiunea autorilor).

O dificultate majoră este de a decide dacă leziunea eferentă simpatică este preganglionară, postganglionară sau mixtă. Aceasta prezintă importanţă practică întrucât afectează gradul hipersensibilităţii denervării şi răspunsul la droguri presoare. Ca urmare a denervării simpatice postganglionare complete, apare hipersensibilitatea vaselor la transmiţătorul noradrenalinic, cu absenţa răspunsului la tiramină. Tiramina acţionează prin eliberarea noradrenalinei din depozitul citoplasmatic, dar nu din depozitul granular, care este accesibil la impulsul nervos. Toţi pacienţii cu insuficienţă autonomă prezintă hipersensibilitate la noradrenalina administrată intravenos şi este evident că aceasta este mai mare în insuficienţă autonomă pură decât în insuficienţa autonomă cu atrofie multisistemică.

Astfel de studii la cazurile de insuficienţă autonomă au dovedit existenţa unei leziuni simpatice eferente care este mai mult postganglionară în insuficienţa autonomă pură decât în insuficienţa autonomă cu atrofie sistemică multiplă. Leziunea eferentă simpatică, afectând rezistenţa şi capacitatea vaselor şi inimii este, de obicei, mult mai severă decât leziunea vagală, fapt evidenţiat de absenţa aritmiei sinusale. Aceasta determină un contrast interesant cu neuropatia autonomă diabetică distală în care leziunea vagală eferentă este de obicei mai severă decât leziunea eferentă simpatică.

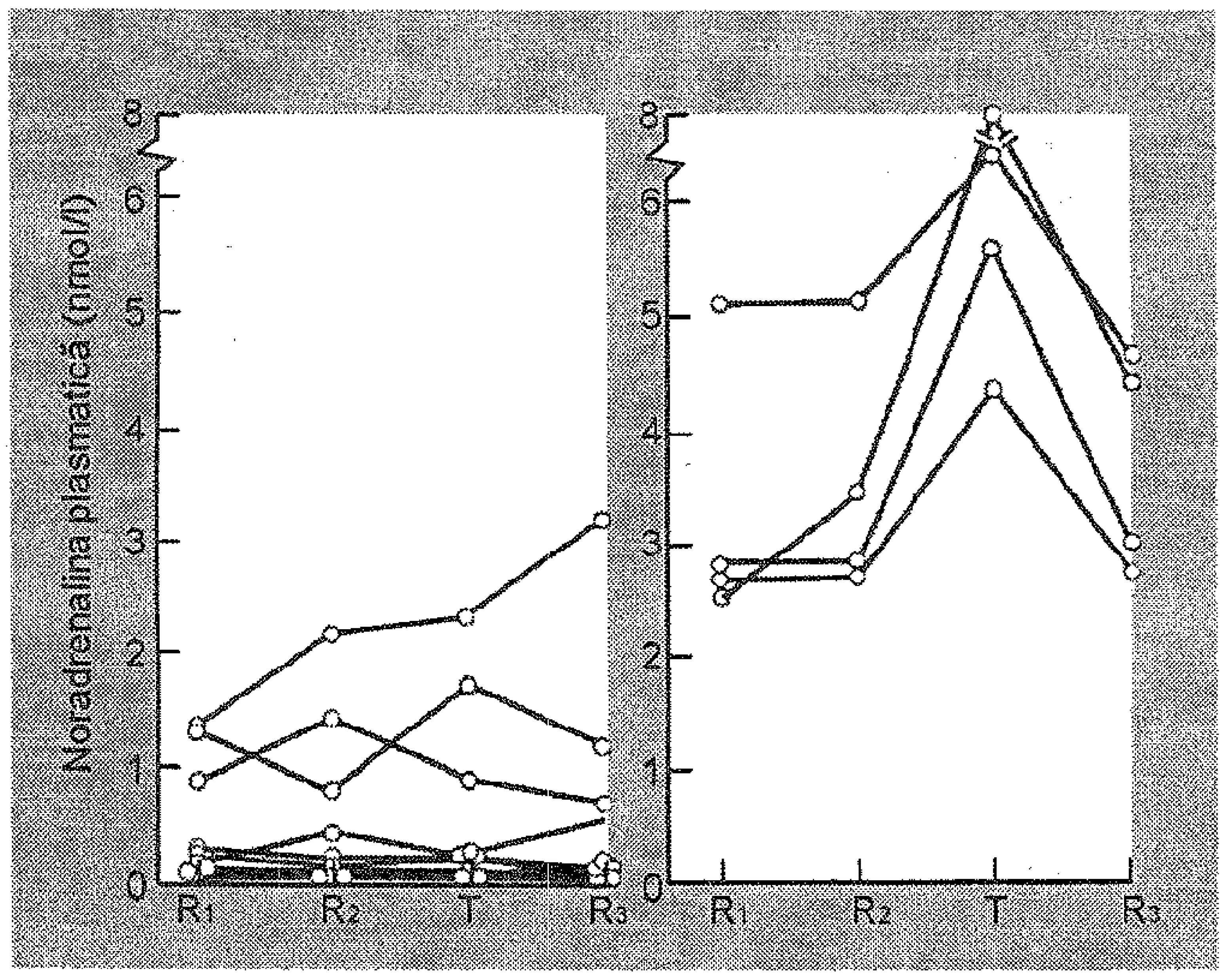


Fig. 3.23. Efectul poziţiei înclinate la 60° faţă de orizontală asupra concentraţiei plasmatice de noradrenalină (nmol/l) la pacienţii cu insuficienţă autonomă (stânga) şi la subiecţii martori (dreapta). R_1 şi R_2 sunt înregistrări după 1, respectiv 2 ore de decubit. Înregistrarea *T* după 10 min.de poziţie la 60° iar înregistrarea R_3, dupa 1 oră de decubit (Reprodus după Bannister şi col., 1977, cu permisiunea autorilor).

Anatomia patologică a insuficienţei autonome primare

Mai mult de 10% din cazurile Băncii de Creiere cu boală Parkinson din Londra considerate intravitam ca având boală Parkinson au dovedit la necropsie că prezentau atrofie multisistemică şi deci că insuficienţa autonomă cu atrofie multisistemică are o frecvenţă mult mai mare decât a fost suspectată anterior. La aproape toţi pacientii cu insuficinţă autonomă şi atrofie multisistemică studiaţi amănunţit s-a observat o reducere de până la 80% a numărului neuronilor preganglionari simpatici în cordoanele intermediolaterale ale măduvei spinării. Existau anomalii ale trunchiului cerebral cu pierderea pigmentului în nucleii ce conţin melanină care derivă din placa bazală a tubului neural primitiv, incluzând substanţa neagră, nucleul dorsal al vagului, locus coeruleus şi nucleul tractului solitar. La pacienţii cu insuficienţă autonomă şi boală Parkinson, s-au găsit corpi Lewy. Aceştia sunt corpi cu incluzii care conţin resturi de melanină produsă prin oxidarea catecolaminelor. Defectele neurochimice în insuficienţa autonomă cu atrofie multisistemică pot fi deosebite de cele din boala Parkinson. La nivel limbic-hipotalamic în insuficienţa autonomă cu atrofie multisistemică există o marcată reducere a noradrenalinei în nucleii septali, care nu este prezentă în boala Parkinson. Aceasta este dovedită prin observarea reducerii foarte marcate a tirozinhidroxilazei, enzima limitantă a ratei pentru sinteza noradrenalinei în hipotalamus, absentă în boala Parkinson. Aceasta observaţie se corelează, de asemenea, cu niveluri reduse în LCR ale noradrenalinei în insuficienţa autonomă cu atrofie multisistemică. Depleţia noradrenalinică asociată în atrofia multisistemică pare a fi o explicaţie pentru răspunsul redus al manifestărilor extrapiramidale ale atrofiei multisistemice la agenţii dopaminergici, ceea ce contrastează marcant cu boala Parkinson.

Au existat puţine studii complete în insuficienţa autonomă pură, dar câteva lucrări evidenţiază reducerea celulelor cordoanelor intermediolaterale ca şi prezenţa leziunilor ganglionare bine definite. Aceasta sugerează existenţa unui mecanism mult mai distal în insuficienţa autonomă pură decât în atrofia multisistemică. La mulţi pacienţi cu insuficienţă autonomă există, după cum era de aşteptat, o reducere a fluorescenţei catecolaminice la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice ale muşchilor vaselor sanguine şi studiile de microscopie electronică ale terminatiilor evidenţiază faptul că există o reducere a numărului veziculelor noradrenergice mici, cu centru dens.

Patogenia insuficienţei autonome primare

Patogenia insuficienţei autonome rămâne necunoscută, dar o posibilitate este expunerea la un virus neurotrop pe fondul unei imunităţi alterate. Există ipoteza conform căreia unele degenerări neoronale cronice prezintă caracteristici în acord cu părerea actuală asupra insuficienţei autonome şi care oferă speranţa că, o dată cu aprofundarea cunoaşterii etiologiei, tratamentul precoce şi eficient de substituire a neurotransmiţătorilor va putea întârzia pierderea neuronală secundară anterogradă sau retrogradă.

Neuropatii autonome distale

În plus faţă de insuficienţa autonomă există neuropatii autonome distale adevărate (vezi tabelul 3.10) în care caracteristicile clinice care rezultă din întreruperea căilor autonome eferente produc anumite simptome şi semne care seamănă cu acelea ale insuficienţei autonome. Debutul este mult mai acut şi pot surveni remisiuni parţiale sau complete. Unele dintre neuropatiile generalizate distale secundare unor cauze variate, dar cu afectare autonomă minoră, sunt descrise în altă parte în această carte, dar metodele de investigare şi tratamentul insuficienţei autonome sunt similare cu acelea descrise anterior la sindroamele insuficienţei autonome primare. Există totuşi o neuropatie distală care necesită o menţiune specială. Aceasta este pandisautonomia acută sau subacută, o neuropatie rară care implică fibrele simpatice, parasimpatice sau amândouă tipurile de fibre. Defectele autonome pot fi identificate ca şi în insuficienţa autonomă primară. Această boală pare a avea o bază autoimună cu tendinţă la remisiune treptată dar care poate să rămână incompletă. Ea poate fi considerată ca variantă a tipului de neuropatie autonomă care însoţeşte sindromul Guillain-Barré, unde manifestările autonome sunt frecvent prezente, dar mascate de neuropatia somatică (vezi capitolul 17).

Tratamentul sindroamelor insuficienţei autonome primare

Hipotensiunea ortostatică

Există câteva metode, de complexitate variabilă, care pot fi utilizate pentru a contracara hipotensiunea posturală, dar toate sunt, din diverse motive, nesatisfăcătoare. Evident, dacă volumul în care se produce acumulare de sânge în ortostatism este redus, aceasta va ajuta pacientul; sau dacă volumul de sânge circulant este crescut, atunci acesta va reduce, de asemenea, severitatea hipotensiunii posturale. Totuşi, din cauza lipsei baroreflexelor, toţi pacienţii prezintă o presiune sanguină foarte labilă, crescută în decubit şi redusă în ortostatism şi relativ joasă dimineaţă şi după mese şi crescută către seară. Este, de aceea, dificil, dacă nu sunt efectuate observaţii sistematice, să se cunoască ce presiune sanguină sistemică ar trebui să fie măsurată dacă se încearcă compararea unor forme de tratamente diferite. Cea mai impresionantă modificare a presiunii arteriale la aceşti pacienţi este dată de sensibilitatea lor exagerată la modificarea posturii.

În insuficienţa autonomă este important a nu fi exageraţi faţă de o presiune sanguină joasă, dacă pacientul nu prezintă simptome. Pacienţii pot tolera o presiune sanguină sistolică în ortostatism de 80 mm Hg fără vertije sau sincope, întrucât capacitatea lor de autoreglare a circulaţiei cerebrale este mai bună decât la subiecţii normali. În decubit nocturn, pacienţii cu insuficienţă autonomă pierd mai mult sodiu şi lichide decât un individ normal. Unii sunt capabili de eliberare normală a reninei la poziţia ridicată a capului şi această observaţie a determinat introducerea cu succes a tratamentului postural (prin ridicarea capului) în timpul nopţii. Dacă pacientul este îndrumat să doarmă în poziţie semişezând, întrucât are o presiune sanguină scăzută în cursul nopţii şi reţine mai multe fluide şi sodiu, poate apărea o creştere a greutăţii corporale, care, pe durată scurtă, ar putea fi atribuită unei creşteri a volumului lichidelor extracelulare; astfel presiunea sanguină în ortostatism se ameliorează. Aproape toţi pacienţii cu hipotensiune posturală secundară oricărei forme a insuficienţei autonome pot fi ajutaţi prin ridicarea căpătâiului patului în cursul nopţii. O dată ce pacienţii au experimentat beneficiile, ei vor fi de obicei gata să tolereze gradul disconfortului pe care această măsură o poate determina. Cu precauţii de a evita hiponatriemia, insuflarea nocturnă intranazală a DDAVP (un analog sintetic al vasopresinei; n.t.) poate fi folosită pentru a preveni pierderile nocturne de lichide la aceşti pacienţi, ca alternativă la poziţia cu capul ridicat, dar cum pacienţii sunt foarte sensibili la DDAVP acesta trebuie administrat în doză mică (5–40 μg la culcare) şi în spital pentru a se asigura că nu apare hiponatriemia, înainte de stabilirea dozei de folosit după externare.

O a doua linie a tratamentului cu efect benefic este utilizarea fludrocortizonului. Într-o doză mai mică (0,1 mg) decât necesarul pentru a creşte volumul sanguin, fludrocortizonul pare să crească sensibilitatea vaselor sanguine la niveluri foarte mici de noradrenalină care poate fi încă eliberată în insuficienţa autonomă. Nu există motiv să se considere că efectele acestei doze mici sunt rezultatul unei creşteri a volumului sanguin. Doze mai mari de fludrocortizon determină, desigur un volum sanguin crescut, dar acesta pare a fi un efect de "scăpare" care survine după două sau trei săptămâni şi astfel efectul asupra volumului sanguin nu este atât de satisfăcător ca cel acţionând prin creşterea sensibilităţii la adrenalină, determinată de o doză mică. Utilizarea unui suport extern al picioarelor şi al trunchiului cu îmbrăcăminte elastică sau cu "costum antigravitaţional" este nefiziologică prin aceea că reduce tonusul muscular intrinsec şi este rareori cu beneficiu pe termen lung.

În insuficienţa autonomă au fost studiate multe medicamente presoare. Acestea includ fenilefrina, care acţionează direct asupra terminaţiilor vasculare simpatice şi efedrina, care acţionează indirect; au existat studii asupra combinaţiilor de tiramină şi inhibitori de monoaminooxidază. β-blocanţii, ca propanolul şi blocanţii selectivi cu unele acţiuni directe agoniste, ca pindololul, au fost, de asemenea, utilizaţi şi s-a aşteptat să crescă răspunsul vaso-constrictor utilizând inhibitorul de prostaglandină, indometacinul. Toate aceste medicamente au dezavantajul de a determina o hipertensiune de decubit relativ mare. Aceasta se produce întrucât nu există mecanisme baroreflexe naturale care să scadă presiunea sanguină când pacientul este în decubit. Asocierile de droguri presoare ameliorează foarte rar presiunea sanguină ortostatică.

Unii pacienţi cu insuficienţă autonomă pură pot să nu prezinte simptome mulţi ani chiar la presiune sistolică otostatică de 80 mm Hg. Elementul important de care medicul trebuie să ţină cont în tratarea hipotensiunii posturale este gradul în care aceasta determină simptome supărătoare pentru bolnav.

Hipotensiunea postprandială

Încercările terapeutice faţă de acest simptom neplăcut includ alimentaţia cu mese mici şi repetate, restricţia de hidrocarbonate şi interzicerea alcoolului. Un medicament eficient care să prevină hipotensiunea postprandială în insuficienţa autonomă este analogul somatostatinei, octreotidul, inhibitor al eliberării peptidelor având acţiune de lungă durată. Pentru atitudinea practică este necesar un analog eficient cu administrare orală.

Evoluţia insuficienţei autonome pure

Deşi istoria naturală a insuficienţei autonome pure este cu o progresie lentă de peste 10–15 ani, pacienţii cu insuficienţă autonomă şi atrofie multisistemică supravieţuiesc rar mai mult de 10 ani de la diagnosticarea bolii. Evoluţia descendentă este marcată de creşterea rigidităţii, incontinenţă urinară şi uneori stridor care poate necesita traheostomie. La unii bolnavi tulburările centrale ale respiraţiei şi apneea de somn pot fi cauza decesului. Hipersensibilitatea denervării receptorilor simpatici α şi β ai inimii poate determina la pacienţii mai vulnerabil apariţia de aritmii cardiace prin care aceştia pot deceda. Manifestările extrapiramidale răspund rar la levodopa (în forma levodopa plus inhibitori de dopadecarboxilază), deoarece defectul central al noradrenalinei ca şi al dopaminei împiedică probabil să fie atinse nivelurile efective ale dopaminei.

Deficienţa de dopamin β-hidroxilază

În anul 1986 au existat primele comunicări asupra unei afecţiuni nou descoperite – deficienţa de dopamin β-hidroxilază. Clinic, pacienţii prezintă o hipotensiune posturală severă din copilărie cu alte simptome şi semne ale defectelor reflexului simpatic pur. Investigaţiile au evidenţiat că nu există adrenalină sau noradrenalină plasmatică dozabilă, dar există niveluri anormal crescute de dopamină. Datele sugerează un blocaj între dopamină şi noradrenalină pe calea biosintezei din tirozină în adrenalină. Această etapă necesită prezenţa dopamin β-hidroxilazei, care există în plasmă la subiecţii normali şi la pacienţii cu alte forme ale insuficienţei autonome, dar nu este dozabilă la pacienţii cu deficienţa de dopamin β-hidroxilază. Din fericire, există un peptid sintetic, dihidroxifenilserina (DOPS) care este structural similar cu noradrenalina, cu excepţia că acesta prezintă un grup carboxil ca şi la dopa (3,4-dihidroxifenilalanina). El este astfel activat printr-o dopa-decarboxilază nespecifică care este prezentă atât intraneural, cât şi într-un număr de ţesuturi extraneurale, incluzând rinichiul şi ficatul şi este convertit direct la noradrenalină, şuntând sistemul enzimatic dopamin β-hidroxilazic. Acest peptid s-a dovedit foarte util la puţinii pacienţi cu afecţiunea descrisă.

Un locus care determină nivelurile de activitate ale dopamin β-hidroxilazei a fost legat de gena sistemului grupelor sanguine ABO pe cromozomul 9. Studiile actuale urmăresc clonarea şi secvenţializarea genei structurale şi a regiunilor reglatoare adiacente de la indivizii cu expresie înaltă sau joasă a activităţii fenotipurilor pentru a stabili natura mutaţiei răspunzătoare.

Bibliografie

Bannister,R. (1992). *Brain and Bannister's clinical neurology* (7th edn). Oxford University Press, Oxford.

Bannister, R and Mathias, C.J. (ed) (1992). *Autonomic failure; A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system* (3rd edn). Oxford University Press, Oxford.

Bannister,R, Sever,P., and Gros, M. (1977). *Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure.* În: Brain 100, 327-44.

Craig,I. ,Porter, C., and Craig, S. (1992). *The molecular genetics of dopamine β-hydroxylase.* În: Automatic failure: A textbook of clinical disorders of the automatic nervous system, (3rd en), (ed. R. Bannister and C.J. Mathias), pp749-58. Oxford University Press, Oxford.

Fulham, M.J., et al. (1991). *Computed tomografy, magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose in multiple system atrophy and pure anatomic failure.* În: Clinical Autonomic Research 1, 27-36.

Huang, Y. O. and Plaitakis, A. (1984). *Morphological changes of olivopontocerebellar atrophy in computed tomography and comments on its pathogenesis.* În: Advances in Neurology 41, 39-85.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L. and Lees, A.J. (1992). *The accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases,* În: Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 55, 181-4.

Imholz, B.P.M, Van Montfrans, G.A., Settels, J.J., Van der Hoeven, G.M.A., Karemaker, J.M. and Wieling,W. (1988). *Continuous non-invasive blood pressure monitoring; reliability of Frinapes device during the Valsava manoeuvre.* În: Cardiovascular Research 22, 390-7.

Mathias, C.J., Fosbraey, P. , Da Costa, D.F., Thorley, A. and Bannister, R. (1986). *Desmopressin reduces nocturnal polyuria, reverses overnight weight loss and improves morning postural hypotension in autonomic failure,* În: British Medical Journal 293, 353-4.

Mathias, C.J. et al. (1989). *Cardiovascular, biochemical and hormonal changes during food induced hypotension in chronic autonomic failure.* În: Journal of Neurological Science 94,255-69.

Mathias, C.J. et al. (1990). *Clinical, autonomic and therapeutic observations in two siblings with postural hypotension and sympathetic failure due to an inability to synthesize noradrenaline from dopamine because of a deficiency of dopamine beta-hydroxylase.* În: Quaterly Journal of Medicine. New Series 75, 617-33.

Shy, G.M. and Drager, G.A. (1960). *A neurological syndrome associeted with ortostatic hypotension.* În: Archives of Neurology 3, 511-27.

3.8. Problemele respiratorii în bolile neurologice

J. NEWSOM-DAVIS

(Traducerea: Inimioara Cojocaru şi Virgil Apostol)

Respiraţia poate fi afectată de boli ale sistemului nervos central şi periferic iar înţelegerea controlului ei nervos este esenţială pentru diagnostic şi atitudine. Este deosebit de important să se ştie că muşchii respiratori sunt controlaţi de două sisteme majore– autonom (chemosenzitiv) şi comportamental (voluntar) – care sunt anatomic diferite şi ale căror proiecţii descendente concură la controlul asupra activităţii neuronului motor spinal respirator. Acest capitol descrie mai întâi mecanismele de control central şi rolul muşchilor respiratori înainte de a fi prezentate afecţiunile

specifice şi tratamentul lor. Natura progresivă a proceselor patologice a condus uneori la o abordare pesimistă, dar, după cum se va vedea, la cei cu insuficienţă ventilatorie periferică cronică, terapia poate fi frecvent eficientă şi recuperatoare.

Mecanismele nervoase ale controlului respirator

Localizarea structurilor generatoare şi mediatoare ale funcţiei respiratorii este mai importantă pentru clinician decât o cunoaştere a interacţiunii lor detaliate, care este în orice caz puţin înţeleasă. Figura 3.24 ilustrează schematic organizarea neurală a respiraţiei.

Sistemul autonom

Sistemul autonom depinde în primul rând de structurile trunchiului cerebral. El este responsiv la stimulările chemoreceptorilor şi la cele vagale. Două coloane de neuroni din bulb par esenţiale pentru geneza ritmului respirator la om, respectiv nucleul retroambiguu şi nucleul tractului solitar. (fig.3.24). Nucleul retroambiguu este situat ventrolateral de nucleul ambiguu, extinzându-se de la rădăcinile vagale, rostral, la rădăcina cervicală superioară, caudal. Nucleul tractului solitar este situat ventrolateral de tractul solitar. El este alcătuit predominant din neuroni inspiratori care primesc o aferenţă vagală (Hering-Breuer) puternică. Un nucleu în partea superioară a punţii, nucleul parabrahial medial, cunoscut şi cu denumirea de regiune pneumotaxică, are rol în comutările dintre fazele respiratorii. Integrarea activităţii neurale a acestor nuclei, care determină modelul respirator normal, nu este înţeleasă.

Corpusculii carotidieni şi aortici inervaţi de către nervul sinusului carotidian mediază principala acţiune a hipoxiei asupra respiraţiei la oameni. Acţiunea hipercapnică este mediată în special de chemoreceptorii apropiaţi de suprafaţa ventrală a bulbului care răspund la modificările în CO_2 via modificărilor de *p*H în LCR.

Căile respiratorii descendente de la nucleul retroambiguu şi nucleul tractului solitar traversează o regiune relativ mare din bulb şi coboară în regiunea ventrolaterală a măduvei (fig.3.24). Întreruperea bilaterală a acestor căi deasupra metamerului C_3 deconectează sistemul autonom de muşchii respiratori şi respiraţia spontană se opreşte.

Sistemul comportamental

Sistemul comportamental subordonează toate activităţile voluntare implicând muşchii respiratori, incluzând reţinerea voluntară a respiraţiei şi respiraţia voluntară profundă (de exemplu la examinarea capacităţii vitale). Efecte inhibitorii şi excitatorii asupra respiraţiei pot fi produse prin stimularea electrică a diferitelor regiuni ale cortexului cerebral, în special a regiunii cingulare anterioare şi a regiunii ventromediale a lobului temporal. Stimularea magnetică transcraniană a cortexului motor la omul conştient a arătat recent că excită muşchi inspiratori contralaterali, predominant hemidiafragmul.

Calea descendentă pentru sistemul comportamental este considerată a avea legături cu principalele proiecţii corticobulbare şi corticospinale. Ultimele decusează în regiunea bulbară inferioară şi coboară în cordoanele dorsolaterale ale măduvei spinării (fig.3.24), separate total de calea respiratorie automată descendentă.

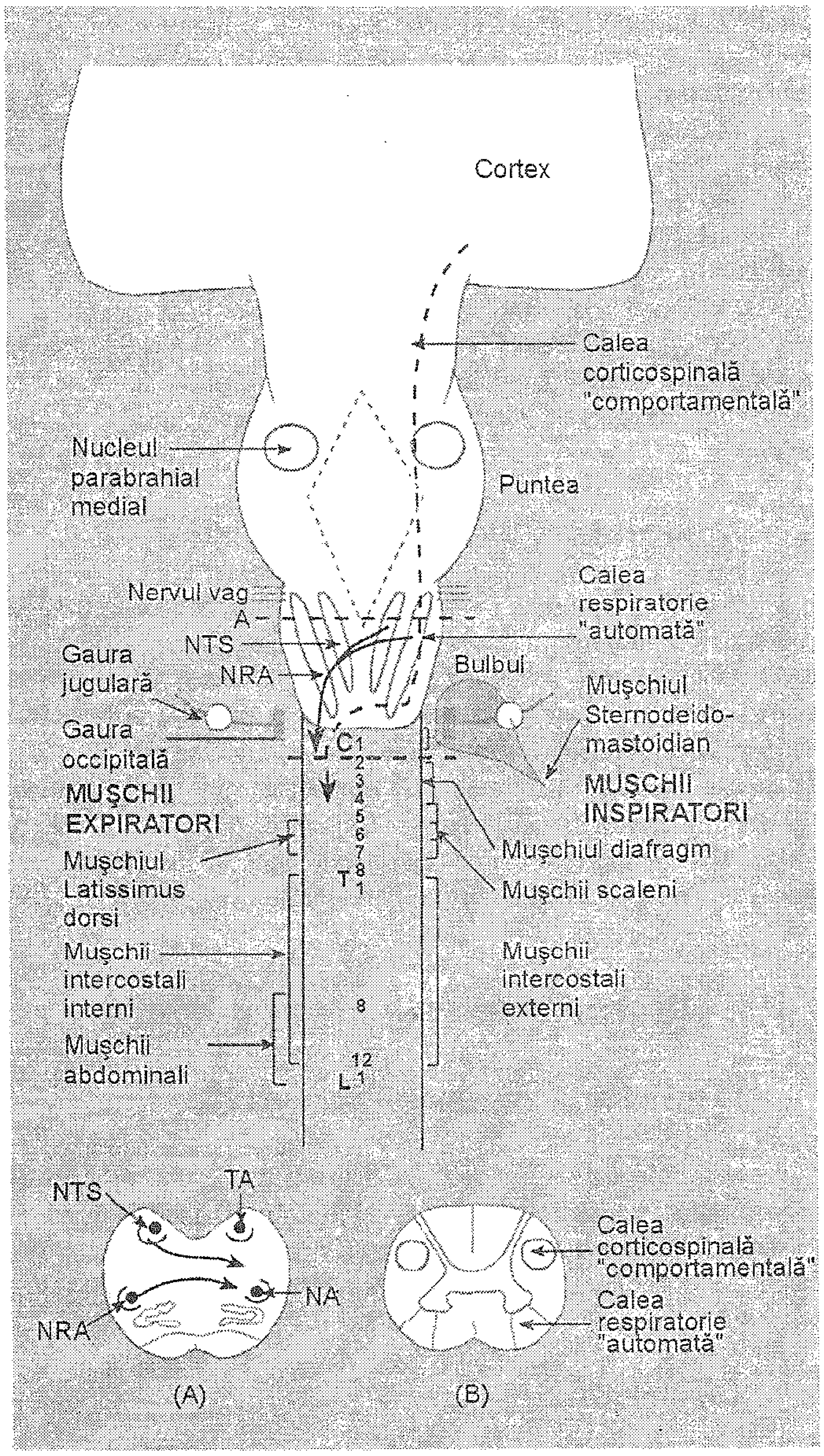


Fig. 3.24. Organizarea neurală a respiraţiei (schematică); *TS*-tractului solitar; *NTS*-nucleul tractului solitar; *NA*-nucleul ambiguu; *NRA*-nucleul retroambiguu. Secţiunile transversale sunt prezentate la nivelul *A* (bulb mijlociu) şi *B* (măduva cervicală superioară).

Interacţiunea sistemelor autonome şi comportamentale

Aceste două sisteme interacţionează atât la nivel bulbar, cât şi la nivel medular. În somnul fără mişcări oculare rapide (non-REM sleep), sistemul comportamental este pasiv şi în aceste condiţii sistemul autonom funcţionează în izolare funcţională şi respiraţia este în mod caracteristic regulată. În perioda de veghe, sistemul autonom poate fi tranzitor suprasolicitat de către sistemul coportamental, mai mult în timpul reţinerii voluntare a respiraţiei. Disfuncţia respiratorie (respiraţia cu întreruperi) care survine la trecerea între somn şi veghe pare a fi dependentă de sistemul

autonom normofuncţional. Interferenţa cu sistemul prin blocaj vagal sau întreruperea completă a comenzii la nivelul muşchilor prin curarizare inhibă disfuncţia.

În cazuri extreme, leziunile, fie ale sistemului comportamental fie ale celui autonom, pot lăsa alte sisteme să funcţioneze în izolare anatomică. Distrugerea regiunii ventrale a punţii, care determină sindromul "locked-in" deconectează sistemul comportamental şi respiraţia devine "hipernormală" în regularitatea sa. Invers, disconexia sistemului autonom (prin distrugerea nucleilor respiratori, de exemplu) se manifestă prin respiraţie foarte neregulată ("comportamentală") în cursul veghei şi încetarea respiraţiei în cursul adormirii sau somnului ("blestemul lui Ondine").

Aparatul ventilator periferic principal

Principalul muşchi inspirator este diafragmul. Mişcarea de coborâre (inspiratorie) a diafragmului este însoţită de proeminenţa peretelui abdominal, astfel încât cele două structuri acţionează în serie; aceasta se produce întrucât planşeul şi peretele posterior ai abdomenului sunt rigide şi conţinutul lor necompresibil.

Alţi muşchi inspiratori şi expiratori sunt prezentaţi în fig. 3.24. Activitatea inspiratorie accesorie (sternocleidomastoidienii şi scalenii) este evidentă când alţi muşchi inspiratori sunt paralizaţi sau când nivelul cerinţelor respiraţiei este înalt.

Tulburări centrale ale respiraţiei

Insuficienţa respiratorie centrală

Leziunile care afectează nucleul tractului solitar, nucleul retroambiguu sau căile respiratorii autonome la nivelul măduvei cervicale superioare determină insuficienţa respiratorie centrală, care poate fi acută sau cronică. Principalele entităţi sunt figurate în tabelul 3.11.

Tabloul clinic

În insuficienţa respiratorie acută, pacienţii pot acuza un grad de dificultate respiratorie şi se tem (justificat) să adoarmă. Respiraţia cu întreruperi, care, după cum s-a menţionat anterior, necesită un sistem autonom intact, nu reprezintă o caracteristică. Pot fi prezente semne ale hipoventilatiei (a se vedea mai jos). Există întotdeauna evidenţa disfuncţiei trunchiului cerebral, în special disfagia si disfonia (NC X) şi absenţa sensibilităţii glosofaringiene (NC IX); poate apărea sughiţul iar reflexul de tuse (de exemplu în timpul stimulării traheale) poate fi deprimat. Tipul respirator este anormal (fig. 3.25). În timpul veghei, volumul şi frecvenţa respiraţiei variază anormal şi variabilitatea creşte în cursul adormirii şi a somnului, probabil evoluând spre apnee. Ţinerea respiraţiei poate fi prelungită iar controlul voluntar este neafectat.

În insuficienţa respiratorie cronică, vor fi prezente caracteristicile hipoventilaţiei persistente (hipoventilaţie alveolară centrală). Acestea includ cefalee matinală, insomnii, coşmaruri, somnolenţă diurnă, oboseală, toleranţă redusă la efort, cianoză, policitemie şi hipertensiune pulmonară. Acestea pot culmina cu insuficienţă cardiacă dreaptă, convulsii, confuzie şi comă.

Leziunile măduvei spinării care afectează măduva deasupra nivelului C_3 determină abolirea completă a respiraţiei autonome. Leziunile măduvei cervicale mai joase permit continuarea inspiraţiei spontane (via diafragm); expiraţia este pasivă,prin revenirea elastică a grilajului costal şi a plămânilor, dar poate fi utilizată de asemenea activitatea conservată a muşchilor accesori expiratori

Evaluare

Atât în cazurile acute, cât şi în cele cronice, monitorizarea tipului respirator şi a gazelor sanguine (utilizând linia arterială sau oximetru) în timpul adormirii sau somnului este esenţială. Măsurătorile gazelor sanguine în timpul stării de veghe sunt frecvent inutile, întrucât contribuţia sistemului comportamental nu poate fi evaluată. Similar, capacitatea vitală (manevră comportamentală) nu dă nici o informaţie asupra integrităţii sistemului autonom, şi chiar tipul respirator în veghe poate fi fals dacă subiectul încearcă să respire "normal". Răspunsul ventilator la CO_2 sau la O_2 va fi redus.

Atitudine terapeutică

În insuficienţa respiratorie centrala acută este necesară intubaţia imediată şi ventilaţia asistată dacă este identificată patologia asociată (tabelul 3.11) şi dacă sunt luate măsurile adecvate. Mai târziu poate fi necesară traheostomia şi trebuie acceptată ventilaţia asistată nedefinit. Ventilaţia cu comanda pacientului (*"pacient-triggered ventilation"*) este în mod clar neadecvată. Dacă li se permite pacienţilor să respire spontan în timpul stării de veghe, trebuie utilizat un monitor al respiraţiei cu un sistem de alarmă corespunzător. Stimularea nervului frenic este potenţial utilizabilă la aceşti pacienţi, dar nu are încă acceptiune generală. Disfagia asociată va necesita intubaţie nasogastrică. Absenţa răspunsului de tuse determină ca fizioterapia şi nursingul traheal să fie importante.

În insuficienţa respiratorie cronică, ventilaţia nocturnă asistată va fi necesară, fie prin intermediul unei chiurase cu pompă, fie, mai convenabil, prin ventilaţie nazală cu presiune intermitent pozitivă via o mască nazală bine fixată. Ambele metode pot fi adaptate pentru utilizare la domiciliu.

Tulburări ale tipului respirator

Acest capitol se va ocupa de tulburarea tipului respirator altul decât respiraţia neregulată din insuficienţa respiratorie centrală descrisă anterior. Aceste tulburări nu sunt în mod normal asociate cu hipoventilaţia. Ele pot ajuta la localizarea leziunilor din sistemul nervos central. Pentru majoritatea nu există vreun tratament specific.

Respiraţia Cheyne-Stokes

Aceasta este caracterizată printr-un model de creştere apoi de scădere gradată a amplitudinii respiraţiei, cicluri cu durată de ordinul minutelor sau mai mult, uneori cu apnee scurtă interciclică (fig. 3.25). Hiperventilaţia însoţeşte în permanenţă ciclurile. Tulburarea este un semn al disfuncţiei cardiace şi/sau a cortexului cerebral dar nu de afectare a trunchiului cerebral.

Tabelul 3.11. **Principalele cauze neurologice ale insuficienţei respiratorii**

	Acute	Cronice
Centrale		
Bulb	Infarct Hemoragie Abces Encefalită (de exemplu poliomelită) Compresiune (de exemplu ectopie cerebeloasă) Traumatism Hipoxie Medicamente	Congenitale Tumori Encefalită Boala Leigh Boala neuronului motor Scleroza multiplă
Măduva cervicală (C1-C3)	Compresiune Traumatisme	Tumori Compresiune Mielită transversă Scleroză multiplă
Periferice		
Corn anterior	Poliomielită	Boala neuronului motor (SLA) Atrofie musculară spinală Poliomielită
Nerv periferic	Sindrom Guillain-Barré Difterie Toxine Porfirie	Polineuropatie inflamatorie progresivă Neuropatie paraneoplazică
Joncţiune neuromusculară	Miastenia gravis Miastenie congenitală Botulism	
Muşchi	Polimiozită Paralizie periodică Metabolice	Deficienţa în acid maltazic Distrofia musculară, forma centurilor Distrofia miotonică Polimiozita Miopatia nemalinică

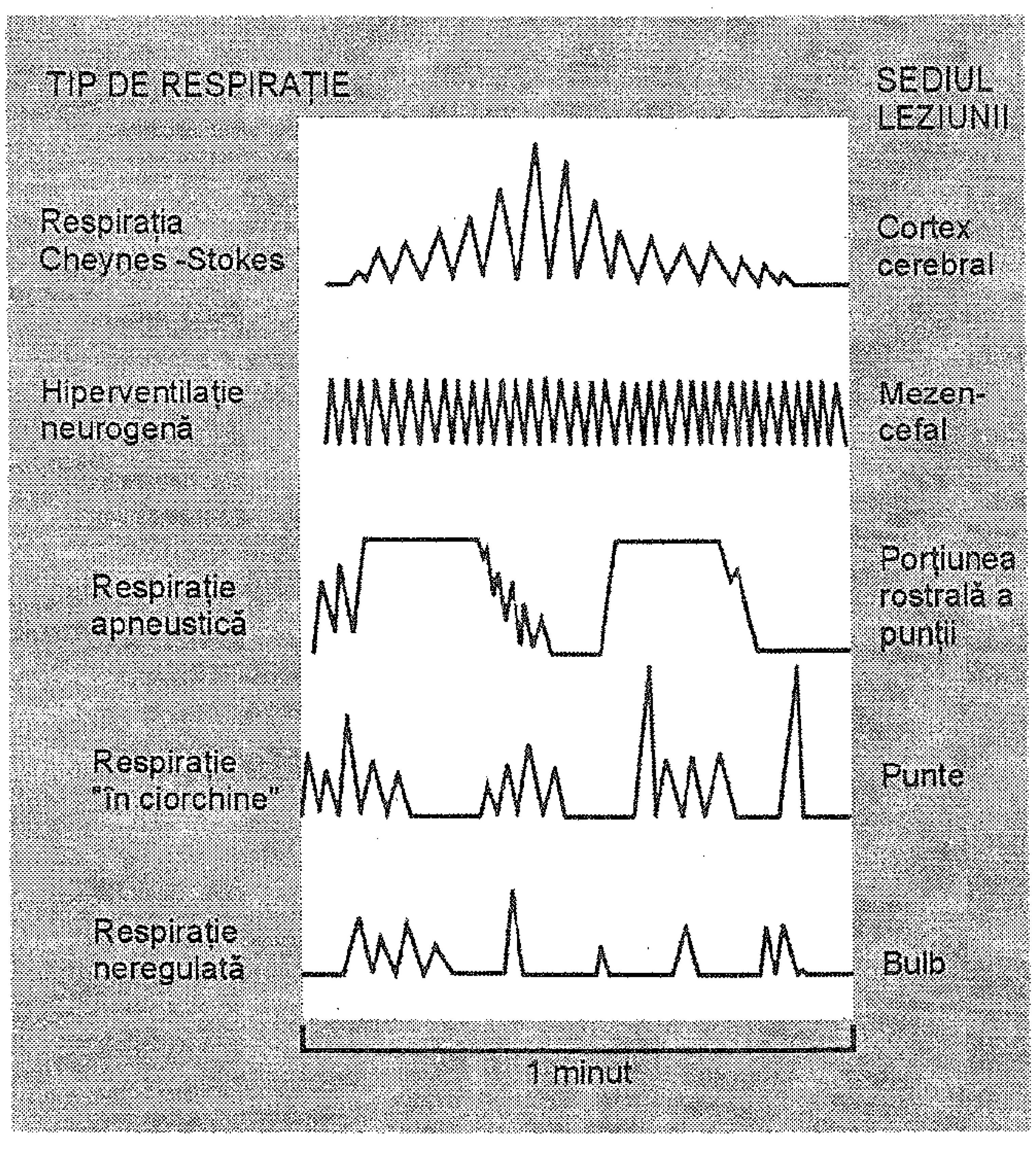


Fig.3.25. Tulburări ale ritmului respirator (schematic). A se nota că respiraţia neregulată asociată cu o leziune medulară indică insuficienţa respiraţiei automate.

Cele mai frecvente cauze sunt afecţiunile cerebrovasculare (de exemplu, infarcte multiple) şi timpul de circulaţie prelungit (ca în insuficienţa cardiacă). Mecanismele care contribuie la periodicitate sunt complexe, dar includ interferenţa între sistemul tip "dumping" a cortexului cerebral (un efect comportamental) şi sistemul automat, efectele congestiei pulmonare şi hipoxemiei şi consecinţele prelungirii timpului de tranzit la nivel pulmonar asupra chemoreceptorilor.

Hiperventilaţia neurogenă

Această situaţie foarte rară este caracterizată prin respiraţie profundă şi rapidă (fig. 3.25) cu $PaCO_2$ redusă şi PaO_2 normală. Hiperventilaţia neurogenă poate fi secundară leziunilor mezencefalice, în special a substanţei cenuşii periapeductale şi a fost asociată cu tumorile trunchiului cerebral. Ea nu trebuie să fie confundată cu cea mai frecventă hiperpnee care survine la pacienţii obnubilaţi şi care apare secundar congestiei pulmonare şi stimulării reflexe vagale a sistemului automat; aceşti pacienţi pot avea $PaCO_2$ joasă, dar, în contrast cu hiperventilaţia neurogenă, PaO_2 este redusă din cauza şuntului pulmonar la nivelul alveolelor slab ventilate.

Respiraţia apneustică

Constă în apariţia reţinerii respiratorii voluntare în inspiraţie sau mai rar în expiraţie care se poate prelungi şi care este urmată de perioade de respiraţie ritmică rapidă (fig. 3.25). Tulburarea este asociată cu leziunea regiunii rostrale dorsolaterale a punţii implicând nucleul parabrahial medial.

Respiraţia „în ciorchine"

Acestei respiraţii neregulate îi lipseşte modelul de creştere/scădere gradata a amplitudinii din respiraţia Cheyne-Stockes (fig. 3.25). Pot fi prezente secuse respiratorii ample involuntare. Ea apare în leziunile tegmentului pontin rostral.

Apneea epileptică

Conform proiecţilor inhibitorii puternice de la nivelul lobului temporal la neuronii motori respiratori, nu surprinde faptul că apneea apare în epilepsie şi într-adevăr, dar rareori, poate fi o cauză a decesului. În rare situaţii, apneea poate fi unica manifestare a crizelor de lob temporal. Diagnosticul şi atitudinea terapeutică sunt la fel ca şi pentru alte forme ale epilepsiei lobului temporal (vezi subcapitolul 4.1).

Sughiţul

Sughiţul constă într-o contracţie sincronă intensă a muşchilor diafragm şi intercostali inspiratori care durează circa 500 ms, urmată la 30 ms după debutul său de închidere glotică, care generează sunetul inspirator şi disconfortul caracteristic. Frecvenţa medie a sughiţului este mai mică de 30/min. Creşterea $PaCO_2$ sau reglarea respiraţiei reduce frecvenţa sughiţului (şi pot să-l oprească); scăderea $PaCO_2$ creşte amplitudinea sughiţului, dar nu frecvenţa sa. Sughiţul apare în viaţa fetală târzie şi este frecvent la nou-născut. El pare să fie reglat de un mecanism supraspinal distinct de sistemul respirator autonom. Caracteristicile lui sugerează o cauză gastrointestinală; funcţia sa (dacă există) este necunoscută.

Sughiţul persistent sau recurent poate apărea în afecţiuni neurologice în care este lezat bulbul cu predilecţie la nivelul tractului solitar (tabelul 3.11), în special tumori ale trunchiului cerebral, infarct, encefalită şi ocazional meningită. El survine, de asemenea, în boli metabolice ca uremia şi într-o diversitate de boli toracice, cardiace şi abdominale, probabil mediat via nervii vagi. Sughiţul "patologic" poate continua în timpul somnului, fiind unul dintre puţinele mişcări involuntare care se manifestă astfel. Stimuli emoţionali (ca şocul sau actul sexual) pot determina oprirea acestui sughiţ.

Atitudinea terapeutică faţă de sughiţ este dificilă. Sughiţul postprandial fie se rezolvă spontan, fie răspunde la măsurile care stimulează faringele (de exemplu băutul apei reci) fie la creşterea $PaCO_2$ (de exemplu reţinerea respiraţiei). Stimularea mucoasei nazale suficientă pentru a provoca strănutul poate aboli sughiţul, după cum a fost comunicat prima oară de Platon (Symposium, 416 Î.Ch.), ale cărui observaţii nu au fost întotdeauna acceptate de autori. Stimularea nazofaringiană opreşte sughiţul într-o mare proporţie de cazuri postoperatorii. Dacă sughiţul este secundar afecţiunilor metabolice sau neurologice, nici una din aceste metode nu pare a avea o bază solidă. Numărul mare de remedii propuse pentru sughiţul cronic denotă că nici unul nu este efectiv. Clorpromazina este bine de încercat în bolus intravenos. Haloperidolul, metoclopramidul, clonazepamul sau anticonvulsivantele sunt mai rar eficiente în sughiţul rezistent cu origine neurologică. Secţionarea nervului frenic, deşi uneori subestimată, pare de nerecomandat întrucât sughiţul va continua prin alţi muşchi inspiratori şi capacitatea ventilatorie poate fi compromisă prin paralizia diafragmului.

Insuficienţa ventilatorie periferică

Insuficienţa ventilatorie periferică este mult mai frecventă decât insuficienţa centrală. Ea apare terminal la mulţi bolnavi cu afecţiuni neuromusculare progresive şi poate fi o caracteristică predominantă precoce în alte afecţiuni. Principalele cauze sunt redate în tabelul 3.11.

Caracteristici clinice

Insuficienţa ventilatorie acută este caracterizată prin anxietate, respiraţie scurtă, tahicardie şi somn redus, ducând la confuzie hipoxică, convulsii şi comă. Insuficienţa ventilatorie cronică se dezvoltă mai insidios şi este iniţial neobservată. Apar caracteristicile clinice ale hipoventilaţiei (a se vedea mai jos). Dispneea este frecvent absentă în repaus şi pacienţii pot tolera valori anormale ale gazelor sanguine fără inconveniente. Crizele pot surveni în cursul exacerbării hipoxiei cronice.

Evaluare clinică

Există o activitate a musculaturii accesorii şi bătăi ale aripilor nasului, în special în insuficienţa acută. Scăderea de forţă sau abolirea mişcărilor diafragmului, care poate fi relativ selectivă în unele afecţiuni (ca în deficienţa de maltază acidă), determină dificultate respiratorie în clinostatism (ortopnee); astfel de pacienţi preferă să doarmă în poziţie şezândă. Oboseala diafragmului poate contribui la pierderea funcţiilor sale.

Un semn important (şi uneori ignorat) al slăbiciunii diafragmului sau al paraliziei sale este mişcarea paradoxală ("în basculă") a peretelui abdominal în timpul inspiraţiei în clinostatism (a se vedea mai sus despre cuplarea în serie a diafragmului şi peretelui abdominal). Forţele gravitaţionale cresc acest efect în poziţia cu capul în jos (care este de obicei netolerată de aceşti pacienţi), dar îl scad în poziţie ridicată. Un alt semn al paraliziei diafragmului este mişcarea aparent excesivă a cutiei toracice în timpul inspiraţiei în poziţie şezândă, care este uneori fals interpretată ca fiind datorată anxietăţii sau ca fiind "funcţională". Această mişcare excesivă a cutiei toracice este necesară pentru a compensa lipsa de deplasare în jos a diafragmului în inspiraţie.

Evaluare de laborator

Capacitatea vitală va fi redusă. Cea mai precoce modificare a gazelor sanguine este reducere $PaCO_2$ cu PaO_2 normală sau redusă, întrucât probabil microatelectaziile determină şuntarea şi creşterea reflexă a reglării respiraţiei. În insuficienţa ventilatorie cronică, hipoxia şi hipercarpnia pot creşte considerabil în cursul somnului. Monitorizarea gazelor sanguine (prin utilizarea cateterului arterial sau a oximetrului) este necesară.

Funcţia diafragmului este cel mai uşor testată prin măsurarea capacităţii vitale în poziţie ortostatică şi în clinostatism. O reducere în cursul trecerii din ortostatism în clinostatism implică scăderea selectivă a funcţiei diafragmului. O reducere de 50% înseamnă paralizia totală a diafragmului. "Screening-ul" (fluoroscopic), în special în ortostatism, este de nerealizat în cazurile la care ambele jumătăţi ale diafragmului sunt paralizate, întrucât nu se poate deosebi rapid între mişcarea de coborâre activă şi pasivă a diafragmului, dar este valabilă în diagnosticul paraliziei unilaterale a diafragmului. Presiunea transdiafragmică este cel mai bun index al funcţiei diafragmului, dar măsurarea este posibilă în puţine centre speciale. Maximumul presiunii inspiratorii oferă un index al întregii forţe inspiratorii. Măsurarea vitezei conducerii nervoase a nervului frenic poate fi folositoare uneori.

Atitudine terapeutică

Infecțiile respiratorii sunt frecvente și pot avea prognostic vital prost. Ele necesită fizioterapie eficientă și tratament antibiotic precoce.

În insuficiența respiratorie acută, controlul căilor respiratorii (prin intubație, de exemplu) și ventilația asistată pot fi începute imediat, înaintea inițierii tratamentului etiopatogenic. Dacă insuficiența respiratorie acută nu este posibil să fie corectată în câteva zile, va fi necesară traheostomia.

În insuficiența respiratorie cronică, tratamentul inițial prin ventilație asistată continuă corectează gazele sanguine și consecințele sistemice ale hipoventilației cronice. Ameliorarea poate fi menținută ulterior prin ventilație asistată numai noaptea. Aceasta este bine realizată printr-o jachetă-chiurasă atașată la o pompă sau prin ventilație cu presiune pozitivă intermitentă nocturnă, ambele putând fi utilizate la domiciliu. Ventilația asistată nocturnă prin traheostomă poate fi necesară la unii pacienți. Tratamentul prin acest mod nu numai că ameliorează sau corectează gazele sanguine, dar ameliorează calitatea vieții diminuând oboseala și somnolența. Boala musculară progresivă afectează frecvent adulții tineri care necesită îngrijire din partea familiei de care devin dependenți. Ventilația asistată nocturnă determină ca pacienții să fie incapabili să se reîntoarcă la muncă sau să își reia activitățile casnice anterioare. Trebuie să fie observată la timp tulburarea respiratorie la pacienții afectați mai sever, în special în acele cazuri de boală a neuronului motor în care mușchii respiratori sunt afectați precoce și sever. Ventilația asistată nu este indefinită, întrucât paralizia bulbară progresivă și cea a mușchilor respiratori determină apariția unor infecții respiratorii terminale.

Bibliografie

Adams, L. and Guz, A. (1991). *Dyspnea on exertion.* În: *Exercise: pulmonary psysiology and pathophysiology*,(ed. B.J. Whipp and K. Wasserman),pp. 449-94. Marcel Dekker, New York.

Bougousslavsky,J.,et al. (1990). *Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction.* În: *Annals of neurology* 28, 668-73.

Branthwaite,M.A. (1991). *Non-invasive and domiciliary ventilation: postive pressure techniques.* În: *Thorax* 46, 203-12.

Cherniack,N.S. and Longobardo,G.S. (1973). *Cheyne-Stokes breathing.* În: *New England Journal of Medicine* 288, 952-7.

Coulter,D.L. (1984). *Partial seizures with apnea and bradycardia.* În: *Archives of Neurology* 41, 173-4.

Howard, R.S. (1992). *Persistent hiccups.* În: British Medical Journal 305,1237-8.

Howard, R.S. and Newsom-Davis, J. (1992). *Neural control of respiration.* În: *Neurosurgery: the scientific basis of clinical practice.* (ed. A. Crockard, R. Hayward and J.T. Hoff), pp.318-3. Blackwell scientific, Oxford.

Howard, R.S., Wiles, C.M., and Spencer, G.T. (1988). *The late sequelae of poliomyelytis.* În: *Quaterly Journal of Medicine* 66, 219-32.

Howard, R.S., Wiles, C.M., and Loh, L. (1989). *Respiratory complications and their management in motor neuron disease.* În: *Brain* 112, 1155-70.

Howard, R.S., Wiles, C.M., Hirsch, N.P., Loh, L., Spencer, G.T., and Newsom -Davis, J. (1992). *Respiratory involvment in multiple sclerosis.* În: *Brain* 115, 479-94.

Loh, L., Goldman, M., and Newsom-Davis, J. (1977). *The assessment of diaphragm function.* În: *Medicine* 56, 165-9.

Newsom-Davis, J. (1970). *An experimental study of hiccup.* În: *Brain* 93, 851-72.

Plum, F. and Posner,J.B. (1980). *The diagnosis of stupor and coma,* pp.32-41. F.A. Davis, Philadelphia.

Roussos, C. and Macklem, P.T. (1982). *The respiratory muscles.* În: *New England Journal of Medicine* 307, 786-97.

Shneerson, J.M. (1991). *Non-invasive and domiciliary ventilation: negative pressure techniques.* În: Thorax 46, 131-5.

Wedzicha, W. 1992. *Nasal ventilation.* În: *British Journal of Hospital Medicine* 47, 257-61.

3.9. Măduva spinării

W.B. MATTHEWS
(Traducerea: Elena Constantinescu)

Anatomie

Diagnosticul clinic și tratamentul leziunilor măduvei spinării se bazează pe cunoașterea anatomiei funcționale a acesteia. Diagnosticul afecțiunilor medulare a fost mult facilitat prin folosirea RMN, a CT și a angiografiei (vezi capitolul 2).

Măduva spinării este cuprinsă între *foramen magnum* și marginea inferioară a primei vertebre lombare, ea fiind învelită de membrana arahnoidă și *dura mater*, care se întinde dincolo de nivelul terminal al măduvei, până la nivelul canalului sacrat. Vascularizația măduvei constă într-un sistem posterior, ce irigă coloanele posterioare și partea posterioară a substanței cenușii, și un sistem anterior, irigând restul măduvei, incluzând aici tracturile corticospinale și spinotalamice, ca și coarnele anterioare ale măduvei, cu ramuri separate simetrice pentru jumătățile dreaptă și stângă. Atât arterele anterioare cât și cele posterioare sunt alimentate de vase situate la mai multe niveluri, fluxul sanguin putând lua o direcție fie rostrală, fie caudală. Cele mai constante surse pentru artera spinală anterioară sunt din arterele vertebrale și artera magna a lui Adamkiewicz, aceasta din urmă desprinsă, de regulă, din artera intercostală stângă T_{10}; există o mare variabilitate iar arterele radiculare pot aborda sistemul spinal la diferite niveluri.

Principalele căi senzitive și motorii ale măduvei spinării sunt descrise în subcapitolul .3.11 și nu trebuie decât rezumate aici. Tractul corticospinal încrucișat se află în cordoanele laterale ale substanței albe. În cordoanele posterioare urcă fibre directe care transmit simțul postural și unele elemente ale simțului tactil. Fibrele ce conduc simțul algic și termic urcă pentru câteva segmente ipsilateral și apoi se încrucișează în regiunea centrală a măduvei, formând tractul spinotalamic așezat contralateral în cordoanele laterale și anterioare ale substanței albe. În vecinătatea lor se afla căile ascendente ce conduc impulsuri de la nivelul vezicii urinare și al intestinului și fibrele descendente ce controlează inițierea sau inhibiția voluntară a activității acestora.

Cunoașterea segmentelor spinale implicate în arcurile reflexelor osteotendinoase și ale reflexelor cutanate examinate curent în practica clinică poate ajuta la localizarea leziunilor spinale. Trebuie avute în vedere o oarecare variație individuală și întinderea pe mai mult de un segment a inervației, dar reperele importante sunt:

C_6 - reflexul bicipital și supinator;
C_7 - reflexul tricipital;
L_4 - reflexul rotulian;
S_1 - reflexul achilian;
T_7-T_{12} - reflexele cutanate abdominale;
L_2 - reflexul cremasterian;
S_1 - reflexul cutanat plantar.

Reflexul nu mai poate fi obținut dacă arcul său este întrerupt prin lezarea segmentului spinal corespunzător.

Relația dintre segmentele spinale și corpii vertebrali, adică apofizele spinoase palpabile, este importantă pentru practica medicală. La nivel cervical, segmentul medular este situat la nivelul procesului spinos imediat superior, de exemplu, segmentul medular C_6 este la nivelul spinoasei vertebrei C_5. În regiunea toracală decalajul se mărește progresiv, segmentul spinal L_1 fiind situat la nivelul vertebrei T_{10}. Măduva se termină la marginea inferioară a vertebrei L_1.

Cu ajutorul acestor aproximări anatomice se pot aprecia nivelul și întinderea leziunilor spinale. O leziune a conului medular va produce scădere de forță și atrofie la nivelul mușchilor inervați de segmentele sacrate inferioare, mai ales în mușchii glutei. Tulburarea de sensibilitate va afecta regiunea fesieră și perineul. Anusul este flasc și dispare contracția reflexă a sfincterului produsă în mod normal la înțeparea pielii adiacente. Dispare senzația de umplere a vezicii urinare și a rectului, iar reflexul de evacuare este și el afectat, ducând la vezică mare, atonă cu incontinență prin supraplin. La bărbat este pierdută și funcția sexuală.

O leziune transversă completă a măduvei toracale produce paralizie spastică și pierderea oricărei forme de sensibilitate sub nivelul segmentului afectat. Organizarea segmentară a sensibilității cutanate este ilustratată în fig.3.29 – subcapitolul 3.11. În cazul leziunilor parțiale, deficitul motor și senzitiv sunt incomplete și uneori se poate stabili dacă leziunea are impact predominant unilateral la nivelul măduvei, realizând sindromul de hemisecțiune medulară Brown-Séquard. Acesta constă în paralizie spastică de partea leziunii și pierderea sensibilității termoalgice de partea opusă, cu afectarea mai redusă a simțului tactil. Nivelul unilateral de pierdere a sensibilității este adesea cu mai multe segmente sub nivelul leziunii medulare. Uneori se poate stabili și un nivel motor pentru regiunea mediotoracică, căci paralizia musculaturii abdominale corespunzătoare leziunii duce la ascensiunea ombilicului la comanda de ridicare a umerilor. Reflexele cutanate abdominale pot fi pierdute sub nivelul lezional, dar ele sunt prea inconstante pentru a fi de mare utilitate în diagnostic.

O leziune în porțiunea inferioară a umflăturii cervicale duce la atrofia mușchilor mâinii; o leziune limitată la nivelul segmentului C_6 duce la paralizia de tip neuron motor periferic pentru flexia cotului cu abolirea reflexului bicipital și supinator, împreună cu paralizie spastică sub acest nivel. O leziune medulară completă la nivel cervical inferior produce tulburări respiratorii prin paralizia musculaturii toracice, în timp ce o leziune similară situată deasupra segmentului C_4, originea principală a nervilor frenici, este incompatibilă cu viață fără ventilație artificială.

O leziune completă a măduvei la orice nivel produce retenție de urină cu eventuală incontinență prin supraplin. Leziunile parțiale pot duce la pierderea sinergiei dintre contracția detrusorului și relaxarea sfincterului vezical, realizând urgența micțională (micțiunea imperioasă) și incontinența.

Nu toate fenomenele clinice sunt ușor de explicat în termeni anatomici simpli. De exemplu, activitatea reflexă este adesea crescută deasupra nivelului unei leziuni cervicale și, dimpotrivă, o leziune situată la *foramen magnum* poate duce la atrofia mușchilor mâinii. Aceste efecte derutante au fost atribuite unor infarctizări rezultate prin obstrucția fluxului venos.

Paraplegii nontraumatice

Forme acute și subacute

Pacientul cu paralizie la membrele inferioare brusc apărută sau rapid progresivă reprezintă o urgență de diagnostic și tratament. În aceste cazuri se presupune existența unei leziuni focale medulare, dar trebuie considerate și cauzele ce realizează afectare medulară difuză, cum ar fi poliomielita sau poliradiculonevrita acută Guillain-Barré (capitolul 17). Confuzia este posibilă, deoarece într-o leziune spinală acută paralizia poate fi flască, cu reflexe osteotendinoase abolite și reflexe cutanate plantare absente. Prezența unui nivel de sensibilitate la nivelul trunchiului este un argument puternic pentru o leziune medulară.

Trebuie făcut cât mai rapid diagnosticul diferențial între o compresie medulară și o leziune medulară intrinsecă, cele două situații având indicații terapeutice foarte diferite. Durerea și sensibilitatea la nivelul coloanei vertebrale ca și durerea cu distribuție radiculară evidentă au valoare diagnostică redusă și pot apărea în multe leziuni noncompresive. Retenția de urină este obișnuită, uneori mai pregnantă clinic decât slăbiciunea membrelor inferioare.

Leziuni medulare intrinseci

Cauzele noncompresive de mielopatie acută includ scleroza multiplă, encefalomielita acută diseminată, infecțiile virale, lupusul eritematos sistemic, boala Behçet, sarcoidoza, sindromul paraneoplazic, infarctizări.

Trăsăturile distinctive ale acestor boli, descrise în capitolele respective, sunt de obicei suficiente pentru diagnostic, deși uneori lupusul eritematos sistemic poate mima îndeaproape scleroza multiplă. Acestea sunt cauze extrem de rare de paraplegie acută, cu excepția sclerozei multiple și a mielitei acute postinfecțioase sau a mielitei necrotice. Diagnosticul de scleroză multiplă nu trebuie să se bazeze pe criterii clinice sau de laborator dubioase, cum ar fi paloarea papilară temporală, nistagmusul în privirea laterală extremă sau paresteziile în extremități. O leziune transversală completă este mai probabil un episod izolat de mielită decât o manifestare de scleroză multiplă, aceasta din urmă realizând de obicei leziuni incomplete.

Compresia medulară

Diagnosticul diferențial al paraplegiei acute trebuie să aibă în vedere următoarele cauze: abcesul epidural, hemoragia epidurală, mielopatia cervicală spondilozică, dislocarea vertebrală cervicală din poliartrita reumatoidă, arahnoidita, tumorile benigne, tumorile metastatice, malformațiile arteriovenoase.

Acestea sunt descrise în secțiuni separate. Tumorile benigne și mielopatia cervicală produc mai frecvent paraplegie cronică progresivă, dar pot produce și paralizie acută după traume minore.

Atitudinea terapeutică

Retenția acută de urină trebuie înlăturată. Nivelul leziunii trebuie stabilit prin mijloace clinice. Examinarea trebuie să includă desigur și căutarea unor posibile surse de leziuni metastatice sau de infecție.

Nu se va face puncție lombară numai în scopul de a examina lichidul cefalorahidian, deoarece modificările acestuia pot fi

nespecifice şi variaţia presiunii intratecale sub nivelul unei tumori spinale poate precipita o paralizie severă. Dacă însă leziunea nu poate fi evidenţiată prin radiografii, CT sau RMN şi suspiciunea de compresie medulară nu poate fi eliminată, riscul va fi asumat şi se va efectua o mielografie.

Parapareza cronică progresivă

Şi aici, distincţia cea mai importantă care trebuie făcută este între compresia medulară şi o leziune medulară intrinsecă. Dintre leziunile intrinseci, forma spinală progresivă a sclerozei multiple este de departe cea mai frecventă cauză în regiunile geografice în care această boală este obişnuită. Alte afecţiuni intrinseci medulare cu acest mod de prezentare includ boala neuronului motor (capitolul 16), paraplegia spastică ereditară (capitolul 8), paraplegia spastică tropicală şi mielopatia SIDA. Scleroza combinată subacută şi siringomielia au trăsături distincte, care nu se pretează la confuzie.

Compresiunea spinală cronică se produce, de obicei, din cauze benigne: mielopatia cervicală spondilozică, hernia de disc, neurofibromul, meningiomul şi malformaţiile arteriovenoase. Abcesul epidural cronic este de obicei tuberculos şi este o raritate în regiunile în care tuberculoza este sub control. Cauzele maligne includ mielomul, cordomul şi gliomul. Ependimomul intramedular este benign şi adesea greu de diagnosticat din cauza formării de chisturi alungite, care produc semne fizice neobişnuite.

Tabloul clinic al compresiei medulare progresive

Simptomele senzitive preced de obicei tulburările motorii şi pot fi greşit interpretate. Durerea radiculară este uşor de recunoscut la nivel cervical, dar la nivel toracic ea poate mima o durere viscerală. Evocarea caracteristică a durerii la mişcări sau tuse poate fi atribuită unei afecţiuni intratoracice. Compresia căilor senzitive poate produce parestezii sau dureri la membrele inferioare. Pierderea sensibilităţii cutanate prin afectarea tracturilor spinotalamice poate uneori cruţa segmentele sacrate, datorită laminaţiei la nivelul acestor tracturi, care permite fibrelor din segmentele inferioare să scape de procesul lezional; dar acest semn nu are valoare diagnostică pentru compresia medulară.

Tulburările motorii sunt de obicei asimetrice şi într-o leziune cervicală apare în mod clasic tabloul afectării secvenţiale: braţul de partea leziunii, membrul inferior ipsilateral, apoi celălalt membru inferior şi în cele din urmă celălalt braţ.Tulburarea sfincteriană este foarte variabilă.

Principiile stabilirii diagnosticului topografic prin mijloace clinice sunt enunţate în altă secţiune, dar adesea nu se poate obţine decât o aproximare. Leziunile pot afecta mai multe segmente în mod asimetric şi în practică semnele fizice nu se suprapun întotdeauna pe schemele convenţionale.

Investigaţii

A confunda o compresiune medulară benignă cu o scleroză multiplă poate fi fi o eroare dezastruoasă. Potenţialele evocate vizuale anormale pot fi argumente puternice, dar nu întru totul concludente pentru leziuni cu localizare supramedulară, care pot fi evidenţiate şi mai bine prin RMN cranian. Nu trebuie omise radiografiile simple, inclusiv incidenţe oblice ale coloanei cervicale, uneori relevante. Valoarea relativă a diferitelor metode imagistice este discutată în capitolul 2. RMN la nivel spinal se poate substitui mielografiei în multe cazuri. Dacă se practică puncţia lombară, lichidul cefalorahidian va fi examinat inclusiv pentru benzi oligoclonale de IgG, caracteristice pentru scleroza multiplă.

Scleroza combinată subacută a măduvei spinării

Aceasta este cea mai frecventă şi mai importantă complicaţie neurologică a deficienţei de vitamină B_{12} care duce şi la anemia pernicioasă. Denumirea aceasta se referă la degenerescenţa combinată observată la necropsie în cordoanele laterale şi posterioare ale măduvei, de cauză iniţial necunoscută. Distrucţia axonală este precedată de demielinizare, cel puţin în parte reversibilă, şi afectează şi nervii periferici.

Tabloul clinic

Pacienţii au vârsta de apariţie a anemiei percinoase – deci sunt de vârstă medie sau înaintată. Primul simptom îl constituie adesea paresteziile în extremităţi, de obicei cu debut la membrele inferioare, dar ocazional debutând şi la mâini. Pierderea simţului postural produce ataxie a mersului şi, dacă nu se intervine terapeutic, apare deficitul motor la membrele inferioare. Examinarea în stadii precoce arată tulburări de sensibilitate distale, frecvent însoţite de pierderea severă a simţului postural la membrele inferioare. Reflexele achiliene pot fi absente şi, într-un stadiu mai avansat, reflexul cutanat plantar devine în extensie. Înainte ca tratamentul acestei boli să fie disponibil, evoluţia era inexorabilă spre paraplegie severă, fatală în decurs de un an, ceea ce astăzi nu se mai întâmplă.

Pot fi evidenţiate şi alte efecte neurologice ale deficienţei de vitamină B_{12}, cel mai adesea o scădere moderată a activităţii mentale. Tulburările vizuale, sub forma unor scotoame centrocecale, sunt rare.

Semnele clinice ale anemiei pot fi evidente sau pot lipsi cu totul. Sângele periferic poate fi normal, iar măduva osoasă nu este întotdeauna megaloblastică. Nivelul seric al vitaminei B_{12} este însă aproape întotdeauna semnificativ redus.

Diagnosticul diferenţial include neuropatiile periferice de alte cauze şi, la pacienţii tineri, scleroza multiplă. O eroare mai frecventă este aceea de a se considera paresteziile şi dificultatea la mers ca aparţinând în mod inevitabil înaintării în vârstă. Paresteziile izolate la nivelul mâinilor pot fi în mod eronat atribuite unui sindrom de canal carpian.

Tratament

Se va administra imediat hidroxicobalamină, injectabil. Datorită unui exces de zel în scopul de a reduce leziunile spinale se folosesc uneori doze mai mari decât cele necesare; 1mg zilnic timp de o săptămână, apoi 1 mg săptămânal timp de câteva săptămâni, urmate de o administrare lunară pentru o perioadă prelungită, pentru a evita recidivele, este o schemă acceptabilă. Răspunsul la tratament este în general excelent. Chiar pacienţii imobilizaţi la pat pot recupera mersul normal, şi răspunsul cutanat plantar trece de la extensie la flexie. Pentru tulburările care depăşesc o anumită limită, tratamentul poate deveni nesatisfăcător, probabil datorită fenomenelor de degenerescenţă axonală, care nu

trebuie deci lăsate să apară. Simptomele senzitive pot fi foarte persistente şi pacientul cu o formă severă de boală poate continua să acuze parestezii supărătoare. Simptomele mentale răspund şi ele rapid la tratament, dar recuperarea pentru tulburările vizuale este mai puţin predictibilă.

Siringomielia

Leziunea definitorie a acestei boli este prezenţa unei cavităţi în interiorul măduvei spinării. Această cavitate ar putea aparţine şi unei tumori chistice, în special unui ependimom, dar termenul de siringomielie a fost restrâns la condiţii nontumorale.

Patologie

Măduva spinării conţine o cavitate neregulată, asimetrică, plină cu lichid cerebrospinal întinsă pe mai multe segmente sau chiar pe toată lungimea măduvei, deşi de obicei este mai dezvoltată la nivelul umflăturii cervicale. Structurile aflate în contiguitate sunt distruse, în special cornul anterior, fibrele senzitive termoalgice care decusează la nivelul măduvei şi tracturile corticospinale laterale. Cavitatea se poate extinde şi la nivel bulbar.

Anomalia măduvei este frecvent însoţită de o anomalie congenitală cunoscută ca malformaţia Chiari, în care porţiuni ale ţesutului cerebelos se extind în canalul spinal cervical. Frecvent se asociază un grad de hidrocefalie. Semnificaţia acestor modificări este prezentată în continuare.

Tabloul clinic

Debutul simptomelor se produce de obicei în primii ani ai vieţii adulte. Primele simptome sunt de obicei la unul din membrele superioare, combinând atrofii ale muşchilor mâinii, scădere de forţă şi tulburări de sensibilitate ce duc adesea la arsuri nedureroase (de la ţigară sau de la gătit). Atrofia depăşeşte teritoriul unui singur nerv şi este însoţită de abolirea reflexelor osteotendinoase la membrul superior. Deficitul senzitiv, clasic "de tip disociat", cu păstrarea tactului epicritic şi a proprioceptivităţii, dar cu pierderea simţului termoalgic, se poate extinde adesea la întregul braţ şi la toracele superior, sau poate fi bilateral, cu aspect "în mantie". Cicatricele lăsate de leziunile indolore pot fi un bun indiciu diagnostic. Prezenţa unui sindrom Horner sau sudoraţia excesivă unilaterală la nivelul feţei pot indica afectarea simpaticului cervical. Aproape invariabil este prezentă o scolioză dorsală moderată.

Există multe variante la acest tip clasic de debut. Poate apărea o durere severă la nivelul braţului. Tractul corticospinal poate fi afectat precoce, ducând la parapareză spastică, dar trebuie să existe câteva semne anormale şi la nivelul membrelor superioare. Deşi debutul este de obicei insidios, exacerbările bruşte sunt frecvente, în special după efort fizic, tuse sau strănut.

Simptomele şi semnele pot uneori să rămână neschimbate timp de mai mulţi ani, dar de obicei siringomielia evoluează progresiv. Atrofiile musculare de la membrul superior se extind şi pierderea de sensibilitate se accentuează, cuprinzând în cele din urmă toate modurile sensibilităţii. Mâinile se umflă şi ulceraţiile indolore pot ajunge la leziuni distructive ale degetelor. Artropatia distructivă indoloră Charcot afectează frecvent articulaţia scapulohumerală. Parapareza spastică se accentuează.

Afectarea bulbară, siringobulbia, poate apărea şi fără semne de leziune medulară, dar mai frecvent ea este o extindere a siringomieliei. Distribuţia obişnuită a tulburărilor senzitive este la porţiunile periferice ale feţei, cu respectarea regiunii nasului şi a gurii. Prinderea nucleilor motori ai ultimilor nervi cranieni produce atrofie a limbii, disfagie şi paralizia corzilor vocale. Nistagmusul rotator este frecvent.

Diagnostic

În stadiile precoce, siringomielia trebuie diferenţiată de multe alte cauze de atrofii ale musculaturii mâinii, dar aspectul particular al tulburării de sensibilitate şi abolirea ROT tranşează de obicei diagnosticul. O tumoare medulară intrinsecă poate realiza un tablou identic.

Diagnosticul de siringomielie nu mai este însă suficient. Acum este evident că în marea majoritate a cazurilor cauza acesteia este o obstrucţie a fluxului LCR la nivelul orificiilor situate în tavanul ventriculului al patrulea, cel mai adesea printr-o malformaţie Chiari. Mecanismul prin care se produce la nivelul măduvei cavitatea extensivă, cu efect distructiv, este controversat, dar probabil canalul centromedular vestigial este destins de către undele de presiune intermitentă ale LCR, ducând la dilacerări (efracţii) în interiorul substanţei medulare. Alte cauze de obstrucţie a fluxului LCR sunt mai puţin frecvente, cea mai importantă fiind arahnoidita spinală.

Tratament

Siringomielia postraumatică este descrisă în continuare. Diagnosticul de siringomielie, cu precizarea extinderii şi cauzei acesteia, se poate acum realiza prin RMN sau, mai dificil, prin mielografie şi CT. Aceste investigaţii sunt esenţiale pentru stabilirea tratamentului chirurgical adecvat, având ca obiectiv îndepărtarea obstrucţiei fluxului LCR sau drenarea cavităţii siringomielice. Primul obiectiv presupune decompresia fosei posterioare şi a canalului cervical. Au fost propuse mai multe operaţii ingenioase, menite să reducă presiunea de la nivelul cavităţii. Tratamentul chirurgical nu este întotdeauna indicat şi nu este întotdeauna eficace, dar el trebuie luat în consideraţie în formele progresive în care nu s-a atins încă o invaliditate severă. Sirigomielia secundară arahnoiditei este practic netratabilă.

Afecţiuni vasculare ale măduvei spinării

Arterele care irigă măduva nu sunt susceptibile de arterosleroză şi ischemia la acest nivel este rezultatul unor afecţiuni "la distanţă". Infarctul medular poate rezulta din ateroame sau anevrisme disecante ale aortei, prin intervenţii chirurgicale cardiace sau pe aortă, sau ca urmare a unei hipotensiuni severe, ca în stopul cardiac sau în infarctul de miocard. Embolismul poate apărea în cadrul endocarditei bacteriene. O sursă arterială principală ia naştere, de obicei, din artera intercostală T_{10} şi intervenţiile la acest nivel pot fi riscante. Debutul este de obicei cu dureri intense la nivelul leziunii. Foarte rapid apare paraplegia şi deoarece infarctul se distribuie de obicei în teritoriul arterei spinale anterioare, tulburările de sensibilitate exprimă numai afectarea tracturilor spinotalamice, deci se modifică numai simţul termoalgic, cu respectarea simţului postural. Un infarct unilateral poate realiza un sindrom Brown-Sequard; alteori se poate infarctiza total măduva sub un anumit nivel segmentar.

Recuperarea după leziunile incomplete este adesea neaşteptat de bună, dar este posibil şi să persiste o invaliditate

severă. La pacienţii arteriopatici pot apărea atacuri ischemice tranzitorii la nivel medular, realizând paraplegii cu durată de o oră sau mai puţin.

Hemoragia la nivel spinal – hematomielia – este rară. Poate apărea prin ruptură unei malformaţii arteriovenoase, ca rezultat al unui traumatism, prin tulburări de coagulare sau fără o cauză aparentă. Debutul este de obicei abrupt, dar poate fi şi progresiv, simptomele fiind cele ale unei leziuni centromedulare.

Tromboflebita poate produce mielită subacută necrozantă, de obicei cu dezvoltarea rapidă a semnelor unei leziuni incomplete. Aceasta poate fi atribuită diseminării unei infecţii de la nivelul pelvisului sau al membrelor inferioare, dar frecvent cauza nu poate fi stabilită. Prognosticul este rezervat şi pot apărea episoade succesive cu extensia afecţiunii la niveluri superioare ale măduvei.

Mielopatia de iradiere

Măduva spinării este vulnerabilă la iradierea cu raze X a structurilor cervicale. Incidenţa acestui tip de leziune este redusă şi în mod evident dependentă de doză. Simptomele senzitive de la nivelul membrelor, adesea însoţite de semnul Lhermitte, de senzaţie de şoc electric de-a lungul coloanei produsă la flexia cefei, apar rapid după expunere şi în cele din urmă se remit. Dacă sunt supărătoare, acuzele de tip Lhermitte pot fi tratate cu carbamazepină.

Mielopatia tardivă, care apare la 6 luni – 5 ani de la iradiere şi care duce la o paraplegie severă instalată progresiv, este însă mult mai gravă. Perioada de latenţă prelungită nu a fost explicată în mod satisfăcător.

Mielita

O leziune medulară transversală acută poate apărea ca urmare a unei infecţii virale sau fără o cauză detectabilă. Evoluţia este variabilă, între remisiune completă şi paraplegie remanentă. O cură scurtă de corticosteroizi i.v. în doze mari este indicată, deşi nu întotdeauna este urmată de remisiune.

Cu exceptia poliomielitei, invazia virală directă a măduvei este rară, dar s-a semnalat mielita prin infecţii cu virus Epstein-Barr.

Mielita necrozantă subacută

Este o afecţiune rară, în care leziunea medulară nu este transversală, implicând numai unul sau două segmente, ci este afectată întrega măduvă de sub un anumit nivel. De aceea, paralizia rămâne flască şi activitatea reflexă nu reapare. Pot exista pusee succesive, cuprinzând niveluri ascendente ale măduvei. Aşa cum s-a menţionat deja, în unele cazuri leziunile par a avea la bază o anomalie vasculară preexistentă dar, de obicei, cauza nu poate fi găsită. Tratamentul este ineficient şi nu se produce recuperarea deficitelor neurologice.

Arahnoidita spinală

Arahnoidita spinală cronică poate apărea la mai mulţi ani după o meningită acută, alte cauze incluzând hemoragia subarhnoidiană, administrarea intratecală de steroizi, folosirea mediilor de contrast nonhidrosolubile pentru mielografie (în prezent prohibite). Modul de prezentare este cu parapareză lent progresivă sau cu tablou de siringomielie. Tratamentul chirurgical este fără rezultat, căci arahnoidita este de obicei difuză.

Hemoragia epidurală

Hemoragia în spaţiul epidural este o complicaţie a terapiei anticoagulante. Sediul obişnuit este măduva cervicală şi această hemoragie trebuie suspectată printre cauzele unei tetraplegii rapid instalate la un pacient aflat sub tratament anticoagulant. Recuperarea după evacuarea sângelui este de obicei completă.

Abcesul epidural

Abcesul acut în spaţiul epidural spinal este de obicei rezultatul unei infecţii stafilococice, metastatice sau extinse prin contiguitate. Progresia spre paraplegie este rapidă şi durerea locală este o trăsătură constantă. Febra şi leucocitoza sunt de obicei prezente. Lichidul cefalorahidian poate prezenta un exces de celule, dar poate fi şi normal şi puncţia lombară nu este prea utilă pentru diagnostic. Factorii predispozanţi, în afara unei infecţii cu altă localizare, includ diabetul, alcoolismul şi orice cauză de imunodeficienţă. Principalul mijloc de diagnostic este examinarea prin RMN.

Din păcate, chiar cu un diagnostic prompt şi o evacuare rapidă, prognosticul privind recuperarea funcţională completă rămâne rezervat. Tratamentul conservator, bazat numai pe administrarea de antibiotice, poate fi uneori eficient.

Tumorile medulare

Spre deosebire de tumorile cerebrale, majoritatea tumorilor medulare sunt extrinseci şi mare parte dintre ele sunt benigne. Neurofibroamele pot lua naştere din celulele Schwann ale rădăcinilor spinale de la orice nivel. Pot aparţine unor neurofibromatoze generalizate, dar de obicei sunt unice şi izolate. Din cauza acestei origini, durerea radiculară este frecvent un simptom precoce. Rezultatele exerezei chirurgicale, chiar atunci când leziunea medulară pare severă, sunt remarcabile şi adesea se obţine o recuperare completă. Meningiomul spinal nu poate fi deosebit clinic de un neurofibrom şi este tratabil chirurgical cu rezultate bune.

Tumoarea malignă care realizează cel mai frecvent compresia medulară este carcinomul metastatic cu metastaze vertebrale sau infiltrare meningeală. Cea mai bună metodă de a limita dezastrul este administrarea imediată de dexametazonă în doze mari, apoi localizarea precisă a tumorii şi radioterapie. Laminectomia este rareori utilă, dar tentativele de cură mai radicală, cu excizia tumorii, pot avea un succes temporar.

Cordomul, o tumoare malignă dezvoltată din vestigii ale notocordului, poate apărea în regiunea sacrată sau, mai rar, în regiunea cervicală.

Tumorile medulare intrinseci sunt de obicei maligne, dar rareori rapid expansive. Formele cele mai frecvente sunt astrocitomul şi ependimomul benign. Acesta din urmă se poate dezvolta uneori din filum terminale, realizând un sindrom de coadă de cal, dar şi edem papilar, explicat nesatisfăcător ca o consecinţă a hiperproteinorahiei. Având această localizare, tumoarea poate fi îndepărtată chirurgical, dar în restul cazurilor exereza tumorilor intramedulare este hazardată. Radioterapia are uneori rezultate neaşteptat de bune, dar aceste cazuri nu sunt verificate histologic. Scleroza multiplă poate produce o creştere a volumului măduvei, evidenţiată uneori la mielografie.

Malformaţiile arteriovenoase

În momentul diagnosticului, aceste leziuni constau de obicei în conglomerate de vene conţinând sânge arterial, aproape întotdeauna situate pe faţa dorsală a măduvei, dar uneori putând afecta şi dura mater. Anomalia esenţială o constituie unul sau mai multe şunturi arterio-venoase, probabil de origine congenitală.

Modul de prezentare clinică este variabil. O hemoragie subarahnoidiană spinală produce, de obicei, durere acută severă la nivel vertebral – "lovitură de pumnal" – cu semne de iritaţie meningeală şi chiar pierderea conştienţei. Semnele de leziune medulară nu sunt obligatorii. Malformaţiile durale au tendinţă mult mai mare de sângerare.

Debutul este mai frecvent cu parapareză, adesea progresivă, în trepte, sau fluctuantă, cu remisiuni considerabile. Diagnosticul se pretează la confuzii, îndeosebi când simptomele recidivează în timpul sarcinii, cu remisiune ulterioară, după un model urmat şi de meningioame, şi sunt adesea atribuite în mod greşit unei scleroze multiple. Prezenţa unui angiom cutanat poate fi un indiciu important şi uneori se poate ausculta un suflu la nivelul leziunii.

Confirmarea diagnosticului şi localizarea şunturilor vasculare înaintea tratamentului chirurgical sau prin embolizare cere o echipă neuroradiologică expertă. Modul în care aceste leziuni devin simptomatice nu este pe deplin cunoscut, dar probabil că intervin atât fenomene de furt sanguin de la nivel medular cât şi fenomene de compresie medulară, ambele putând fi contracarate prin obliterarea şunturilor şi colapsarea venelor arterializate. Rezultatele tratamentului pot fi bune dacă acesta se face înaintea producerii unor leziuni ireversibile.

Mielopatia cervicală spondilozică

Spondiloza şi leziunile medulare prin protruzie discală sunt prezentate în capitolul 3.11.

Bibliografie

Byrne, T.N. (1992). *Spinal cord compression from epidural metastases.* În: *New England Journal of Medicine* 327, 614-19.

Dropcho, E.J. (1991). *Central nervous system injury by the therapeutic radiation.* În: *Neurologic Clinics* 9, 969-88.

Dyste, G.N., Menezes, A.H., and van Gilder, J.C. (1989). *Symptomatic Chiari malformations. An analysis of presentation, management and longterm outcome.* În: *Journal of Neurosurgery* 71, 159-68.

Esses, S.I. and Morley, T.P. (1983). *Spinal arachnoiditis.* În: Canadian Journal of Neurological Sciences 10, 2-10.

healton, E.B., Savage, D.G., Brust, J.C.M, Garrett, T.J. and Lindenbaum J. (1991). *Neurologic aspects of cobalamin deficiency.* În: *Medicine* 70, 229-45.

Henson, R.A. and Parsons, M. (1967). *Ischaemic lesions of the spinal cord: an illustrated review.* În: *Quaterly Journal of Medicine,* 36, 205-22.

Hughes, J.T. (1978). *Pathology of the spinal cord.* (2nd edition). Blackwell. Oxford.

Lipton, H.L. and Teasdeal, R.D. (1973). *Acute transverse myelopathy in adults.* În: *Archives of Neurology* 28, 252-7.

Logue, V. (1979). *Angiomas of the spinal cord: review of the pathogenesis, clinical features and results of surgery.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 42, 1-11.

Mariani, C. et al. (1991). *The natural history and results of surgery in 50 cases of syringomyelia.* În: *Journal of Neurology* 238, 433-8.

Patty, D.W., Blume, W.T., Brown, W.F., Jaatoul, N. Kertesz, A. and McInnis, W. (1979). *Chronic progressive myelopathy: investigatio with CSF electrophoresis, eviked potentials and CT scan.* În: *Annals of Neurology* 6, 419-24.

Symon, L., Kuyama, H. and Kendall, B. (1984). *Dural arteriovenous malformations of the spine; clinical features and surgical results in 55 cases.* În: *Journal of Neurosurgery* 60, 238-47.

Teman, A.J. (1992). *Spinal epidural abcesses. Early detection with gadolinium magnetic resonance imaging.* În: *Archives of Neurology* 49, 743-6.

Ungar-Sargon, JY. , Lovelace, R.E., and Brustr, J.C.M. (1980). *Spastic paraparesis; a reappraisal.* În: *Journal of Neurology Science* 46, 1-12.

Vloeberghs, M., Herregodts, P., Stadnik, T., Goosens, A. and D'Haens, J. (1992). *Spinal arachnoiditis mimicking a spinal tumour; a case report and review of the literature.* În: *Surgical Neurology* 37, 211--15.

Zerval, N.T. and Pile-Spellman, J. (1992). *Case reports of the Massachusetts general Hospital.* În: *New England Journal of Medicine* 326, 816-24. (Spinal arteriovenous malformations).

3.10. Leziunile medulare şi îngrijirea paraplegiei

D.J. GRUNDY

(Traducerea: Elena Constantinescu)

Leziunile medulare traumatice

Introducere

De abia în ultimii 50 ani s-a produs un progres semnificativ în asistenţa leziunilor traumatice ale măduvei spinării. Mai înainte predomina o atitudine defetistă şi aceste afecţiuni erau considerate ca având un prognostic foarte prost, cu exitus în câteva zile, datorită efectelor directe ale traumatismului, sau în câteva luni datorită escarelor şi infecţiilor urinare. Astfel, în 1917, aproape 50% dintre pacienţi decedau în primele două luni prin infecţii urinare. Prognosticul s-a ameliorat prin munca unor pioneri ca Guttmann în Marea Britanie şi Munro în Statele Unite, care au arătat necesitatea unei asistenţe multidisciplinare.

În Marea Britanie, primele unităţi destinate îngrijirii traumatismelor medulare au fost înfiinţate în 1944, oferind servicii de reabilitare răniţilor de război. Primele rezultate au fost încurajatoare, cu o reducere imediată a morbidităţii şi mortalităţii, dar chiar şi în anii '60 mortalitatea pacienţilor tetraplegici rămânea de 35%. Progresele ulterioare în domeniul terapeutic au redus mortalitatea globală în primul an după traumatism la sub 5%. Internarea promptă într-un serviciu specializat şi reducerea morbidităţii şi mortalităţii au mărit proporţia pacienţilor cu leziuni medulare incomplete.

Un studiu recent indică o supravieţuire medie de 32 ani pentru pacienţii rămaşi în viaţă după primul an de la traumatism. Supravieţuirea a fost mai mare pentru cei cu leziuni incomplete şi cei cu leziuni medulare joase. Cauzele de deces, mai ales pentru leziunile incomplete, au cunoscut o mutaţie de la cauzele tradiţional asociate cu leziunile medulare ca insuficienţa renală, spre cele ale deceselor din populaţia generală. Astfel, 24% dintre pacienţi au decedat prin infecţii urinare, 23% prin cauze cardiovasculare şi 14% prin afecţiuni respiratorii, acestea din urmă fiind mai frecvente la pacienţii tetraplegici.

80% din traumatismele medulare se produc la bărbați. Aproximativ 50% sunt accidente de circulație, iar 25% se datorează unor accidente domestice sau industriale, mai ales prin căderi pe scări sau de pe schele. Accidentele sportive, ca cele produse la sărituri în apă, la călărie și gimnastică, răspund de cel puțin 15% din cazuri.

Primul ajutor la locul accidentului

Un rănit suspectat de leziune medulară trebuie manipulat corect, pentru a nu i se agrava tulburările neurologice. Diagnosticul poate fi mai dificil atunci când pacientul a consumat alcool, droguri sau coexistă un traumatism cranian. Din păcate, unii pacienți (5–19% în diferitele studii) suferă o agravare a stării lor neurologice în intervalul de la accident până la internarea în spital din cauza imobilizării inadecvate a coloanei vertebrale, în lipsa unui diagnostic prompt.

Leziunea medulară poate fi sugerată de o plagă, o echimoză sau o deformare locală. De exemplu, prezența unor escoriații sau plăgi la nivelul feței sugerează o mișcare forțată înapoi a capului, antrenând leziuni prin hiperextensie cervicală; prezența unei cifoze sau lărgirea spațiului dintre două apofize spinoase adiacente se asociază cu o leziune prin hiperflexie.

Pacientul cu leziune medulară care este conștient poate acuza dureri cervicale sau toracale, alterarea sau pierderea sensibilității precum și scădere de forță musculară sub un anumit nivel. În leziunile înalte, apare respirația diafragmatică datorită paraliziei intercostale, iar în cele foarte înalte, cu leziune de nerv frenic, poate fi necesară asistarea respiratorie. Paralizia simpatică apărută la tetraplegici sau în cazurile de paraplegie înaltă duce la hipotensiune, bradicardie și, frecvent, priapism.

După eliberarea căilor respiratorii se va asigura o cale venoasă pentru a putea susține la nevoie funcția cardiopulmonară. Manevra de îndepărtare a secrețiilor din căile respiratorii poate duce la bradicardie marcată, uneori chiar la stop cardiac, prin hiperactivitate vagală, în special la pacienții hipoxici. Pentru a reduce acest risc, trebuie supravegheat ritmul cardiac, iar înainte de aspirația faringiană se administrează atropină și oxigen. Pentru utilizările repetate se preferă glicopironium în locul atropinei.

Dacă rănitul este inconștient, până la obținerea radiografiilor de coloană cervicală, trebuie presupus că forța care a dus la abolirea conștienței ar fi putut leza și coloana cervicală. Capul și gâtul vor fi imobilizate în poziție neutră cu un colet rigid, iar trunchiul trebuie să nu fie flectat sau rotat, pentru eventualitatea unei leziuni toracolombare.

Pacientul inconștient riscă să-și aspire vărsătura și, de aceea, poziția în decubit dorsal, deși protejează coloana și permite resuscitarea cordiopulmonară, ca și evaluarea rapidă a leziunilor asociate, este periculoasă înainte de momentul intubării. Intubația orotraheală este relativ lipsită de riscuri dacă există un asistent care să susțină capul, nepermițând mișcarea gâtului. Altă metodă de a asigura căile aeriene este de a rostogoli pacientul într-o poziție laterală modificată, cu capul sprijinit într-o poziție neutră și cu grija de a nu se rota coloana.

Leziuni asociate

Aproape 50% dintre pacienți au și alte leziuni, în special la cap, torace și membre. Leziunile coloanei toracale sunt adesea asociate cu fracturi costale multiple, hemotorax, pneumotorax și contuzii pulmonare, care compromit și mai mult respirația și necesită un tratament de urgență.

Șocul spinal

Stadiul de flacciditate cu reflexe absente sub nivelul leziunii – perioada de șoc spinal – persistă un timp variabil, de la câteva ore până la mai multe săptămâni de la traumatism. Dacă leziunea se află deasupra segmentelor sacrate ale măduvei, sfârșitul perioadei de șoc spinal este marcat de revenirea activității reflexe sub nivelul leziunii. Reflexul anal și bulbocavernos sunt de obicei primele care reapar, urmate de reflexele de la nivelul membrelor inferioare. În leziunile conului medular sau ale cozii de cal, aceste reflexe nu mai reapar. Reflexul cutanat plantar nu are întotdeauna valoare diagnostică în leziunile medulare acute.

Transportul la spital

Un dispozitiv de imobilizare spinală tip Kendrick poate fi un mijloc de fixare a coloanei foarte util în timpul evacuării și transportului rănitului la cel mai apropiat departament pentru urgențe și accidente majore. Se scot din buzunare obiectele grele, pentru a îndepărta presiunea exercitată de acestea. Dacă pacientul zace liber, este ideal să fie deplasat de patru persoane care să-l ridice simultan, menținând capul, gâtul și coloana în poziție neutră (anatomică). Persoana care ține capul și gâtul dirijează mișcările, a doua persoană ridică umerii și toracele, a treia abdomenul și pelvisul, iar a patra picioarele. Transportul la spital se va face pe o targă dură, după ridicarea cu grijă a rănitului cu ajutorul unei brancarde moi "înfășurate" atent în jurul rănitului.

Pacienții cu tetraplegie sau paraplegie înaltă sunt poikilotermici din cauza paraliziei simpatice, care duce la pierderea răspunsului vasomotor obișnuit la schimbarea temperaturii ambientale. Pe vreme rece, trebuie folosite cearșafuri și pături cu efect termoreflectorizant pentru a preveni hipotermia.

Cei mai mulți dintre răniți trebuie duși la cel mai apropiat departament de urgențe și accidente, dar va fi contactat și centrul regional specializat în traumatisme medulare pentru a se putea discuta asupra terapiei inițiale și a se aranja imediat transferul, excepție făcând pacienții cu politraumatisme sau insuficiență respiratorie severă.

Tratamentul inițial în spital (tabelul 3.12)

O anamneză completă, examenul fizic general și examenul neurologic sunt esențiale, mai ales că există frecvent leziuni asociate. Trebuie urgent evaluate funcția respiratorie, detectând eventuala paralizie a mușchilor respiratori și complicațiile traumatismelor toracice, ca pneumotoraxul sau hemotoraxul, care pot necesita drenaj. Se va face determinarea gazelor sanguine și a capacității vitale, la nevoie în mod repetat. Diagnosticul leziunilor intraabdominale este dificil la pacienții cu leziuni medulare înalte din cauza lipsei sensibilității abdominale, cu absența semnelor obișnuite ale iritației peritoneale (durere, apărare și rigiditate). Ileusul paralitic nu este semnificativ, el producându-se de regulă după traumatismele majore și după traumatismele spinale, timp de două-trei zile. Diagnosticul leziunilor traumatice intraabdominale (sau cel al peritonitei tardive prin ulcer gastroduodenal de stres cu perforație) poate fi astfel omis sau întârziat. Ocazional, iritația diafragmatică poate duce la durere referită la nivelul umărului. La nevoie se va face lavaj peritoneal în scop diagnostic. Se vor administra fluide intravenos, administrarea orală fiind prohibită timp de cel puțin 48 ore de la traumatism, până când reapar zgomotele intestinale. Riscul ulcerației de stres este redus dacă se administrează un antagonist de receptor H_2 în primele 3 săptămâni.

Tabelul 3.12. **Evaluarea inițială și primul ajutor la un pacient cu leziune spinală prezumtivă**

Resuscitarea	1. Asigurarea căii aeriene și a oxigenării adecvate (A) 2. Evaluarea tulburărilor respiratorii (B) Semne de leziuni toracice: fracturi costale hemotorax pneumotorax contuzie pulmonară Respirație diafragmatică la tetraplegici Paralizie variabilă a musculaturii intercostale în funcție de nivelul leziunii, pentru leziunile toracale 3. Corectarea tulburărilor circulatorii (C) Semne de paralizie autonomă (hipotensiune, bradicardie) Pierderi de volum sanguin prin leziuni asociate
Anamneza Detalii privind accidentul Durere cervicală sau toracică Parestezii sau tulburări motorii La pacientul inconștient se presupune existența leziunii spinale până la proba contrarie Examinarea Inspecție: plăgi sau escoriații (sugerând mecanismul traumatic) Căutarea unei deformări sau echimoze la nivelul coloanei vertebrale (inspecție, palpare: sensibilitate sau diformitate) Determinarea nivelului senzitiv și motor, a tonusului muscular și a reflexelor Excluderea altor leziuni : – craniene, toracice, ale membrelor (frecvente) – abdominale (rare) Investigații Semne vitale Capacitatea vitală Gaze sanguine, saturație în oxigen prin oximetrie Radiografii toracice și ale coloanei vertebrale Analiza urinii	

Dacă internarea este întârziată, pacientul va fi plasat pe o saltea tare și rostogolit în poziție laterală timp de 1 minut la fiecare jumătate de oră.

Investigația radiologică

După o primă evaluare clinică și aplicarea măsurilor adecvate de stabilizare a stării pacientului, se vor efectua radiografii de coloană și o radiografie toracică, în funcție de existența suspiciunii unor leziuni asociate. Pentru leziunile coloanei cervicale sunt necesare incidența laterală, antero-posterioară și o radiografie a odontoidei prin gura deschisă. Cea mai importantă este incidența laterală care nici nu presupune schimbarea poziției pacientului. Umerii pot masca regiunea cervicală inferioară, dar prin întinderea ușoară a brațelor (pentru a coborî umerii) se poate pune în evidență joncțiunea cervico-toracică. Dacă totuși aceasta nu este vizualizată, se va încerca o poziție de "înotător", cu brațul ridicat deasupra capului, lipit de casetă și fasciculul de raze X direcționat prin umărul opus. Uneori este necesară o tomografie sagitală.

O dislocare la nivelul coloanei cervicale duce, de obicei, la deplasarea anterioară a vertebrei superioare față de cea inferioară. O deplasare anterioară dincolo de jumătatea corpului vertebral denotă dislocarea bilaterală interapofizară, pe când cele mai mici de jumătate din corpul vertebral implică o dislocare interapofizară unilaterală. Mărirea spațiului dintre procesele spinoase adiacente în incidența laterală semnifică ruptura complexului ligamentar cervical posterior. Deplasarea unui proces spinos de pe linia mediană în incidența antero-posterioară implică o rotație a coloanei prin dislocare interapofizară unilaterală.

La copii, leziunea medulară poate apărea și fără semne radiologice de leziune osoasă. De asemenea, la vârstnicii cu spondiloză cervicală, o hiperextensie aparent minoră ca o cădere cu impact facial sau frontal poate duce la tetraplegie, fără a se evidenția leziuni osoase.

Pentru nivelul toracal și lombar se efectuează radiografii în incidență laterală și antero-posterioară, dar o vizualizare satisfăcătoare a coloanei toracice superioare poate necesita tomografii sagitale.

Tomografia computerizată (CT) oferă detalii excelente asupra coloanei vertebrale, evidențiază fragmentele osoase pătrunse în canalul spinal și uneori și hernia de disc traumatică. La rezonanța magnetică nucleară (RMN) detaliile osoase sunt mai sărace, dar măduva însăși și orice tip de compresie sunt evidențiate foarte clar.

Tratamentul leziunilor spinale

Coloana cervicală

Dislocările pot fi de obicei reduse prin aplicarea unui extensor cranian cu reglaje milimetrice, crescând treptat forța de tracțiune, cu gâtul în poziție de flexie, până ce fațetele interapofizare se dezangajează, apoi cu gâtul în extensie se reduce tracțiunea la un nivel de "întreținere", folosit pentru a menține poziționarea corectă a coloanei. Se continuă tracțiunea timp de 6–8 săptămâni, urmărindu-se radiologic vindecarea. Tracțiunea cu cască, înlocuită apoi cu un dispozitiv tip Minerva, permite o mobilizare precoce a pacientului. La pacienții cu leziuni instabile

poate fi indicată fuziunea vertebrală, mai ales atunci când leziunea medulară este incompletă. La pacienţii în vârstă cu leziuni prin hiperextensie asociate unei spondiloze cervicale, dar fără fractură sau dislocatie, tracţiunea nu este necesară şi se poate realiza mobilizarea precoce.

Leziuni toracale şi lombare

Leziunile coloanei toracale şi lombare pot fi adesea tratate conservator prin "reducţie posturală", plasând o pernă sub regiunea lombară pentru a reface şi menţine lordoza lombară normală; dar hiperextensia coloanei poate produce vomă, printr-un sindrom de arteră mezenterică superioară. De obicei, după 8–12 săptămâni de repaus la pat, pacientul poate fi mobilizat într-un corset spinal. Fracturile toracale înalte sunt fixate la stern, dar cum aceste fracturi se asociază uneori cu o fractură sternală, există riscul ca pacienţii să dezvolte o deformare în flexie a coloanei, dacă mobilizarea se face prea devreme. La nivel toracal inferior şi lombar, fixarea internă permite o mobilizare precoce şi este din ce în ce mai larg recomandată, mai ales pentru leziuni incomplete şi instabile.

Tipuri de leziuni medulare incomplete

Recuperarea neurologică este mai probabilă pentru o leziune medulară incompletă. Cel mai frecvent tablou de leziune incompletă este sindromul medular anterior produs de o forţă de flexie-rotaţie sau de compresie la nivelul coloanei, cu dislocare sau fractură compresivă şi lezare a părţii anterioare a măduvei şi adesea şi a arterei spinale anterioare. Lezarea tracturilor corticospinale şi spinotalmaice duce la deficit motor şi tulburări de sensibilitate termică şi algică sub nivelul leziunii.

Sindromul medular posterior, rar întâlnit, se produce mai ales prin hiperextensie, cu lezarea arcului posterior vertebral şi a cordoanelor medulare posterioare. Deşi forţa musculară poate fi conservată, ca şi sensibilitatea termoalgică, mersul este adesea dificil, din cauza ataxiei marcate prin lipsa sensibilităţii proprioceptive.

Sindromul centromedular se produce în mod clasic printr-un mecanism de hiperextensie la vârstnici cu spondiloză cervicală. Adesea nu există fractură sau dislocaţie, dar măduva este comprimată între osteofite şi discuri intervertebrale, anterior şi ligamentul flavum îngroşat, posterior. Tracturile cervicale, situate central sunt cele mai afectate, tracturile situatea periferic, lombar şi sacrat, fiind adesea cruţate. Cel mai adesea tabloul este al unui pacient cu sindrom de neuron motor periferic la membrele superioare, având forţă conservată dar cu spasticitate la membrele inferioare. Cruţarea nivelurilor sacrate duce la o bună funcţie vezicală şi intestinală.

Fracturile maselor laterale vertebrale sau leziunile penetrante pot realiza un sindrom Brown-Sequard (hemisecţiune medulară).

Progrese farmacologice recente în tratamentul leziunilor spinale acute

Un studiu multicentric american publicat în 1990 sugerează că pacienţii care au primit doze mari de metilprednisolon intravenos, administrat din primele 8 ore şi continuat timp de 24 ore, au o rată de recuperare la 6 luni mult mai bună decât cei trataţi cu placebo; dar această terapie nu a fost încă universal acceptată. Mecanismul de acţiune este probabil impiedicarea leziunilor de membrană prin inhibarea lipoperoxidării şi hidrolizei la nivelul leziunii.

În 1991, un studiu asupra administrării gangliozidului GM1 începând din primele 48 ore, în medie timp de 26 zile, arată o evoluţie neurologică mai bună comparativ cu lotul de control. Gangliozidele stimulează creşterea celulelor nervoase şi regenerarea ţesutului nervos în studiile pe animale. Pentru a se stabili eficacitatea şi siguranţa administrării la om este necesar un studiu mai amplu, dar se întrevăd perspective terapeutice valabile, atât pentru tratamentul farmacologic în faza precoce,cât şi pentru cel aplicat mai târziu în leziunile medulare acute.

Complicaţiile respiratorii

Complicaţiile respiratorii sunt frecvente, mai ales la pacienţii tetraplegici cu paralizie a muşchilor abdominali şi intercostali şi cu respiraţie diafragmatică. Nucleul de origine al nervului frenic fiind în segmentele C_3–C_5, funcţionalitatea diafragmatică depinde de nivelul leziunii. În plus, nivelul neurologic creşte adesea cu un segment în primele 48 ore de la traumatism prin edem medular. Aceasta poate duce la o deteriorare precoce a funcţiei respiratorii, necesitând asistenţa respiratorie. Reducerea rezervei musculare respiratorii favorizează şi ea insuficienţa respiratorie prin oboseala musculară. Trebuie evitată distensia abdominală prin ileus paralitic, altfel diafragmul supratensionat devine fixat şi poate fi precipitată astfel insuficienţa respiratorie, în special la pacienţii cu leziuni înalte.

Lipsa capacităţii de tuse eficientă duce rapid la retenţia secreţiilor şi atelectazie, urmate de infecţie. Se produc alterări ale raportului ventilaţie-perfuzie, agravând şi mai mult funcţia respiratorie.

Hipoxia contribuie la o stare confuzională, în special la pacienţii cu traumatisme craniene asociate şi, la rândul ei, agravează leziunea medulară. Fizioterapia toracică perseverentă, cu asistarea tusei, este vitală, urmărirea progreselor făcându-se prin determinări repetate ale capacităţii vitale, ale gazelor sanguine şi pulsoximetriei. În stadiul acut este necesară administrarea de oxigen, iar gazele inspirate trebuie umidifiate pentru a preveni formarea unor secreţii vâscoase, greu de eliminat. Bronhoscopia fibrooptică prin tub endotraheal este un procedeu sigur, indicat dacă se produce atelectezia chiar şi la pacienţii cu leziuni ale coloanei cervicale. Uneori este necesară o minitraheostomie pentru a ajuta eliminarea secreţiilor din trahee.

Ventilaţia asistată

Folosirea presiunii pozitive continue în căile aeriene (PPCA) sau a unuia dintre dispozitivele bifazice mai recente de suport ventilator, permiţând prestabilirea nivelului presiunii pozitive în expiraţie şi inspiraţie, reduce travaliul respirator şi creşte capacitatea funcţională reziduală. Aceste dispozitive oferă suport ventilator şi pot suplini o asistare ventilatorie completă, fiind utile mai ales la pacienţii cu slăbiciune musculară respiratorie, care au tendinţă la atelectezie. Dacă ventilaţia asistată devine necesară, este posibil ca intubaţia orotraheală să fie utilă pentru câteva zile. Iniţial este mai bine să se evite traheostomia, în special din cauza unei complicaţii, rare dar serioase, care este stenoza traheală.

Ventilaţia prelungită

Un număr tot mai mare de pacienţi cu leziuni medulare foarte înalte pot fi acum resuscitaţi după accident. Unii dintre ei pot avea paralizie frenică totală şi vor necesita ventilaţie

prelungită. Se poate folosi un ventilator alimentat cu baterii, ataşat unui cărucior electric, pentru a permite pacientului un grad de independenţă şi mobilitate în timpul zilei. Se practică din ce în ce mai mult ventilaţia la domiciliu. Ritmarea activităţii diafragmului este posibilă dacă nucleul nervului frenic este intact şi nervul stimulabil. Se plasează electrozi pe nervul frenic la nivel cervical sau toracic, conectaţi la un receptor implantat în peretele anterior al toracelui. Stimularea nervului frenic se realizează cu ajutorul unui radioemiţător care acţionează asupra acestui receptor.

Complicaţii cardiovasculare

Paralizia eferenţelor simpaticului toracolombar (T_1-L_2), care apare în leziunile medulare înalte, duce la hipotensiune. Dacă nu există leziuni asociate se poate pune eronat diagnosticul de şoc hipovolemic, iar excesul de fluide administrate poate produce edem pulmonar. Paralizia simpatică duce, de asemenea, la predominanţă vagală şi apare riscul bradicardiei şi al stopului cardiac.

Creşterea presiunii intratoracice în timpul ventilaţiei cu presiune pozitivă intermitentă scade întoarcerea venoasă. De aceea, este importantă refacerea completă a volumului circulant la pacienţii cu leziuni medulare înalte înainte de a-i supune ventilaţiei, pentru a evita o scădere severă a debitului cardiac.

Hipotensiunea ortostatică poate fi o problemă la începerea mobilizării unui pacient tetraplegic. Ciorapii elastici (cu presiune reglabilă) şi un corset abdominal ajută la reducerea sechestrării periferice de fluide. Cel din urmă ajută şi respiraţia, susţinând peretele abdominal şi reducând complianţa acestuia, permiţând astfel o mai bună poziţie de repaus a diafragmului în poziţie ortostatică. Dacă, totuşi, apare o hipotensiune ortostatică, se poate administra efedrină 15–30 mg, cu 20 min înaintea mobilizării.

Folosirea unor miorelaxante depolarizante, ca suxametoniul, trebuie evitată în perioada cuprinsă între 3 zile şi 9 luni de la agresiunea medulară, deoarece produce brusc hiperpotasiemie, cu risc de stop cardiac. Dacă este nevoie de relaxare musculară pentru intubaţia endotraheală, miorelaxantul nondepolarizant care este pancuroniul este mai sigur.

Tulburările vegetative

După şocul spinal, pacienţii cu leziuni medulare la T_6 sau mai sus pot prezenta tulburări vegetative, produse prin activitatea simpatică reflexă lipsită de control sub nivelul lezional. Factorul precipitant este de obicei distensia vezicală datorită blocării sondei sau proastei evacuări vezicale. Alte cauze mai pot fi: calculii vezicali, infecţia tractului urinar, plenitudinea rectală, o fisură anală. Creşterea activităţii simpatice reflexe sub nivelul lezional duce la vasoconstricţie periferică şi hipertensiune, cu stimularea baroreceptorilor carotidieni şi aortici. Ei răspund – via centrul vasomotor – prin creşterea tonusului vagal şi bradicardie, dar vasodilataţia periferică nu este posibilă, deoarece stimulii nu pot trece distal de leziunea medulară. Astfel, hipertensiunea nu poate fi contracarată. Pacientul acuză cefalee, transpiraţii şi roşeaţa tegumentelor deasupra nivelului leziunii medulare. Fără un tratament urgent, se poate produce o hemoragie intracraniană. Pacientul trebuie ridicat, cauza precipitantă trebuie identificată şi tratată, iar la nevoie se administrează şi 5–10 mg nifedipin sublingual. Rareori este necesar un tratament parenteral, de exemplu fentolamină 5–10 mg intravenos.

Complicaţiile tromboembolice

Incidenţa trombozei venoase profunde după leziunile medulare severe este de peste 90%, iar embolismul pulmonar este cea mai frecventă cauză de deces la pacienţii care supravieţuiesc după perioada imediat posttraumatică. De aceea trebuie administrate anticoagulante începând de la 24–36 ore de la accident, folosind iniţial heparină subcutanată, apoi anticoagulare completă cu dicumarinice (warfarină), în lipsa contraindicaţiilor, cum ar fi traumatismul cerebral sau toracic.

Îngrijirea căilor urinare (fig. 3.26)

Faza acută

În timpul stadiului de şoc spinal, vezica urinară este lipsită de contractilitate şi fără un tratament adecvat se produce incontinenţa prin supraplin. Majoritatea pacienţilor cu leziuni de neuron motor central la nivel medular dezvoltă ulterior o activitate reflexă a detrusorului; la cei cu leziuni de neuron motor periferic, însă, ca şi în sindromul de "coadă de cal", vezica rămâne necontractilă. Vezica poate fi drenată printr-una din cele trei metode descrise în continuare.

La pacienţii cu politraumatism, inserţia unei sonde vezicale "*à demeure*" este esenţială pentru monitorizarea corectă a diurezei. Sondele "*à demeure*" se asociază cu o incidenţă crescută a calculilor vezicali şi a infecţiilor urinare, de aceea este recomandabil, în aceste cazuri, să se obţină un flux urinar de peste 3 litri. Riscul litiazei este mai mare imediat posttraumatic, prin hipercalcemia asociată cu paralizia şi imobilizarea. Se vor folosi catetere 12FG-14FG siliconice, cu balonaş de 10 ml.

Cateterizarea suprapubiană are avantajul inserţiei cateterului fără risc de leziune uretrală, de prostatită sau orhiepididimită. În plus, cateterul poate fi clampat intermitent pentru a sesiza dacă vezica se poate evacua spontan.

Cateterizarea uretrală intermitentă este metoda obişnuită de tratament iniţial al tulburărilor vezicale în unităţile cu profil de traumatisme spinale. Pentru a permite o cateterizare la 6 ore, iniţial este necesară o restricţie de fluide, astfel încât volumul vezical să nu depăşească 500 ml. După faza de şoc spinal, activitatea reflexă a detrusorului poate realiza evacuarea vezicală la pacienţii cu leziuni de neuron motor central, iar la bărbaţi se poate fixa un dispozitiv extern de colectare a urinii şi volumul de fluide administrate poate creşte. Pe măsură ce golirea vezicii se ameliorează şi volumul urinar ce se evacuează prin cateterizare scade, se poate reduce numărul cateterizărilor, iar când volumul rezidual de urină este constant sub 100 ml, se pot întrerupe cateterizările. În acest stadiu, pacientul are o vezică "reeducată" şi poate folosi numai drenajul extern (sondă cu condom).

Nu întotdeauna se produce o golire eficientă a vezicii, mai ales din cauza unei dissinergii detrusor-sfincter, în care sfincterul uretral distal se contractă activ în timpul contracţiei detrusorului, ducând la evacuare incompletă şi la creşterea presiunii intravezicale. Dacă volumul urinar rezidual este important, este probabil că va apărea infecţia urinară recurentă. Dacă obstrucţia nu este înlăturată, se pot produce refluxuri vezico-ureterale, hidronefroze şi pielonefrite.

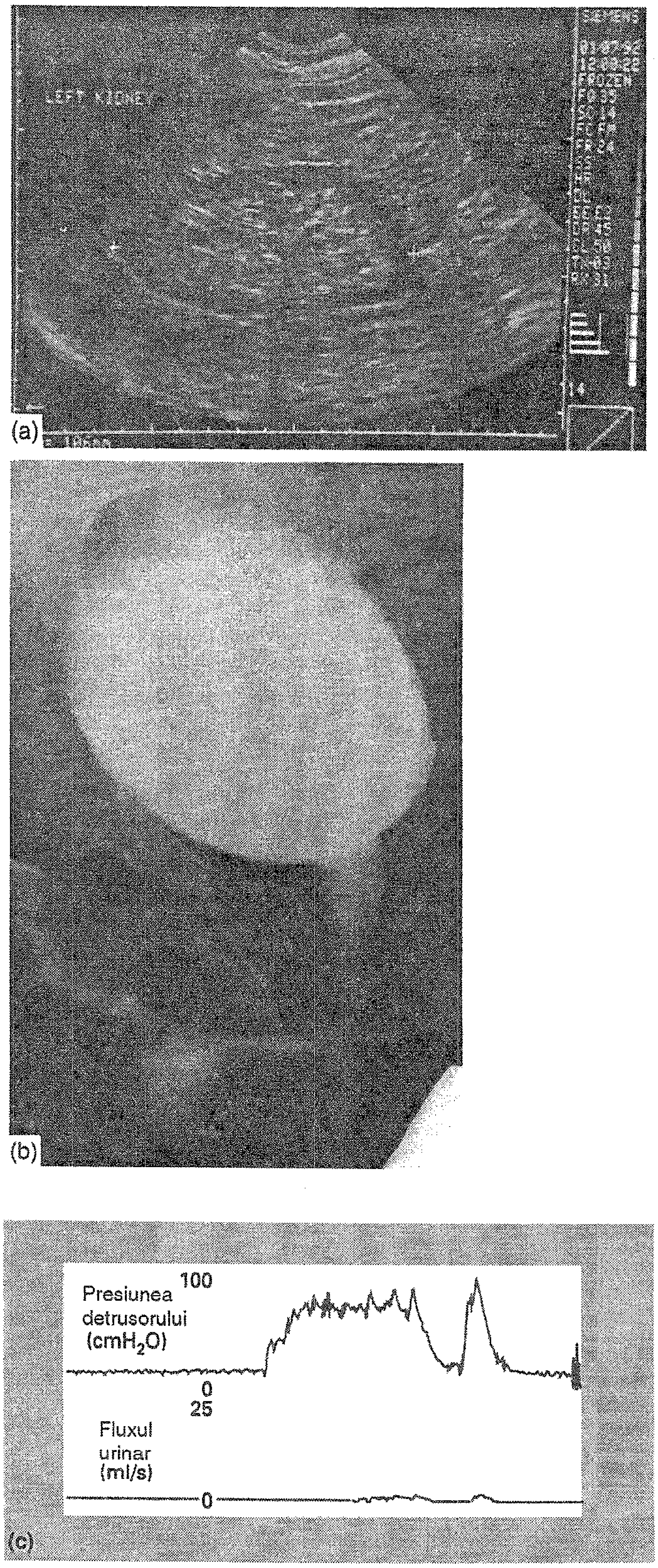


Fig. 3.26. *a* - Ecografia abdominală ce arată subţierea difuză a corticalei renale la un pacient tetraplegic în vârstă de 34 ani, cu o leziune traumatică medulară de la vârsta de 15 ani. *b* - Cistouretrograma micţională arată o strictură uretrală strânsă la joncţiunea dintre uretra membranoasă şi cea bulbară, ca şi un diverticul la nivelul uretrei peniene. *c* - Cistouretrogramă evidenţiind presiunea crescută, contracţia susţinută a detrusorului şi o rată scăzută a fluxului urinar, descărcarea vezicii având loc în mare parte de abia când vezica (şi sfincterul distal) începe să se relaxeze. Acestea sunt caracteristicile dissinergiei detrusor-sfincter.

De obicei, după primele 3 luni de la traumatism se practică urografia intravenoasă şi videourodinamica. Studiul videourodinamic (studiul relaţiilor presiune-volum la nivelul vezicii în timpul umplerii şi evacuării) poate detecta precoce dissinergia detrusor-sfincter, înainte să apară leziunea renală. Urmărirea urologică este completată de ecografia renală şi radiografia renală pe gol.

Tratamentul pe termen lung al tulburărilor urinare

Există mai multe posibilităţi în această privinţă. Scopul principal rămâne păstrarea funcţiei renale, deşi realizarea continenţei urinare este, de asemenea, de dorit.

Pacienţii de sex masculin care au evacuare vezicală reflexă pot folosi un dispozitiv de colectare externă a urinii (de tip prezervativ), dar o treime dintre ei necesită o sfincterotomie uretrală distală endoscopică pentru a se asigura o golire adecvată a vezicii.

Mai ales pacienţii cu detrusor necontractil vor fi candidaţi la autocateterizare intermitentă, de obicei la fiecare 6 ore, efectuată imediat ce se vor putea mobiliza. Scopul este restabilirea continenţei între aceste cateterizări. La pacienţii cu activitate reflexă a detrusorului poate fi necesară administrarea de anticolinergice (ca propantelina) pentru a reduce activitatea detrusorului; antidepresivele triciclice, ca imipramina, pot fi de asemenea utile prin creşterea rezistenţei la evacuarea vezicii, ca şi prin reducerea activităţii detrusorului. Autocateterizările intermitente au rezultate favorabile pe termen lung, comparabile cu cele ale altor metode de evacuare vezicală.

Cateterele uretrale permanente sunt convenabile la pacienţii tetraplegici care nu-şi pot face autocateterizări sau la vârstnici şi taraţi. La femei cu vezică neuropatică contractilă se poate produce uneori expulzarea sondei cu balonaşul umflat, ducând la dilatare uretrală. Dacă se întâmplă acest lucru, nu se va proceda la creşterea calibrului sondei şi a volumului balonaşului, căci s-ar putea produce din nou o leziune uretrală şi mai mare. O colposuspensie ar putea ameliora continenţa prin reajustarea colului vezical şi a uretrei.

Cateterizarea suprapubiană de lungă durată, eventual asociată cu ocluzia uretrei (procedeul Feneley) s-a practicat din ce în ce mai mult în ultimii ani la pacientele la care nu se poate obţine continenţa prin colposuspensie. Riscul calculozei vezicale este acelaşi ca pentru sondajele uretrale permanente.

La unii pacienţi cu activitate reflexă a detrusorului se poate realiza o stimulare a rădăcinilor sacrate anterioare. Se implantează un dispozitiv cu radiocomandă la nivelul rădăcinilor S_2, S_3 şi S_4. Separarea rădăcinilor sacrate posterioare creşte complianţa vezicală şi aboleşte activitatea reflexă a detrusorului şi dissinergia detrusor-sfincter. Această metodă asigură o bună evacuare a vezicii, cu risc scăzut de infecţii şi şanse bune de a realiza continenţa.

Sfincterul urinar artificial este adecvat pentru pacienţii imobilizaţi care au o activitate slabă sau nulă a detrusorului–tipic pentru bolnavii cu leziuni de neuron motor periferic. Se poate

obţine astfel continenţa, dar există un oarecare risc de eroziune uretrală şi infecţie la locul implantului.

Efectuarea unei derivaţii urinare prin realizarea unui conduct din material ileal nu este adecvată, din cauza presiunii mari generate la nivelul acestui conduct; speranţa de viaţă relativ lungă a multor pacienţi cu leziuni medulare duce la o mare incidenţă a complicaţiilor renale prin folosirea acestei proceduri.

Totuşi, cistoplastia îşi are locul ei la pacienţii selectaţi fiind utilă mai ales în combinaţie cu o stomă continentă şi cateterizabilă, după tehnica Mitrofanoff. Se realizează un traiect de calibru mic, dar cateterizabil, între vezică şi peretele abdominal, folosind adesea apendicele în acest scop. Anastomoza submucoasă antireflux cu vezica poate asigura continenţa.

Tranzitul intestinal

Imediat după leziunea medulară, partea inferioară a intestinului este flască, dar se poate obţine o evacuare manuală a acestuia după 48–72 ore, continuându-se apoi zilnic sau la 2 zile în perioada imobilizării la pat. În leziunile medulare de neuron motor central se produce evacuarea reflexă a intestinului la inserţia supozitoarelor cu glicerină sau la stimulare digitală. Mai dificilă este problema evacuării la pacienţii cu leziuni de neuron motor periferic, supozitoarele fiind ineficiente, la aceştia fiind necesară evacuarea manuală eventual combinată cu folosirea "presei abdominale". Este recomandată o dietă bogată în fibre.

Îngrijirea membrelor şi a articulaţiilor

Articulaţiile paralizate trebuie mobilizate pasiv zilnic, pentru a menţine mobilitatea completă şi pentru a preveni contracturile, iar mâinile pot fi fixate în poziţie funcţională pe atele. Pentru a preveni durerile şi redoarea umerilor la tetraplegici, poziţia braţului va fi schimbată la orice întoarcere a bolnavului.

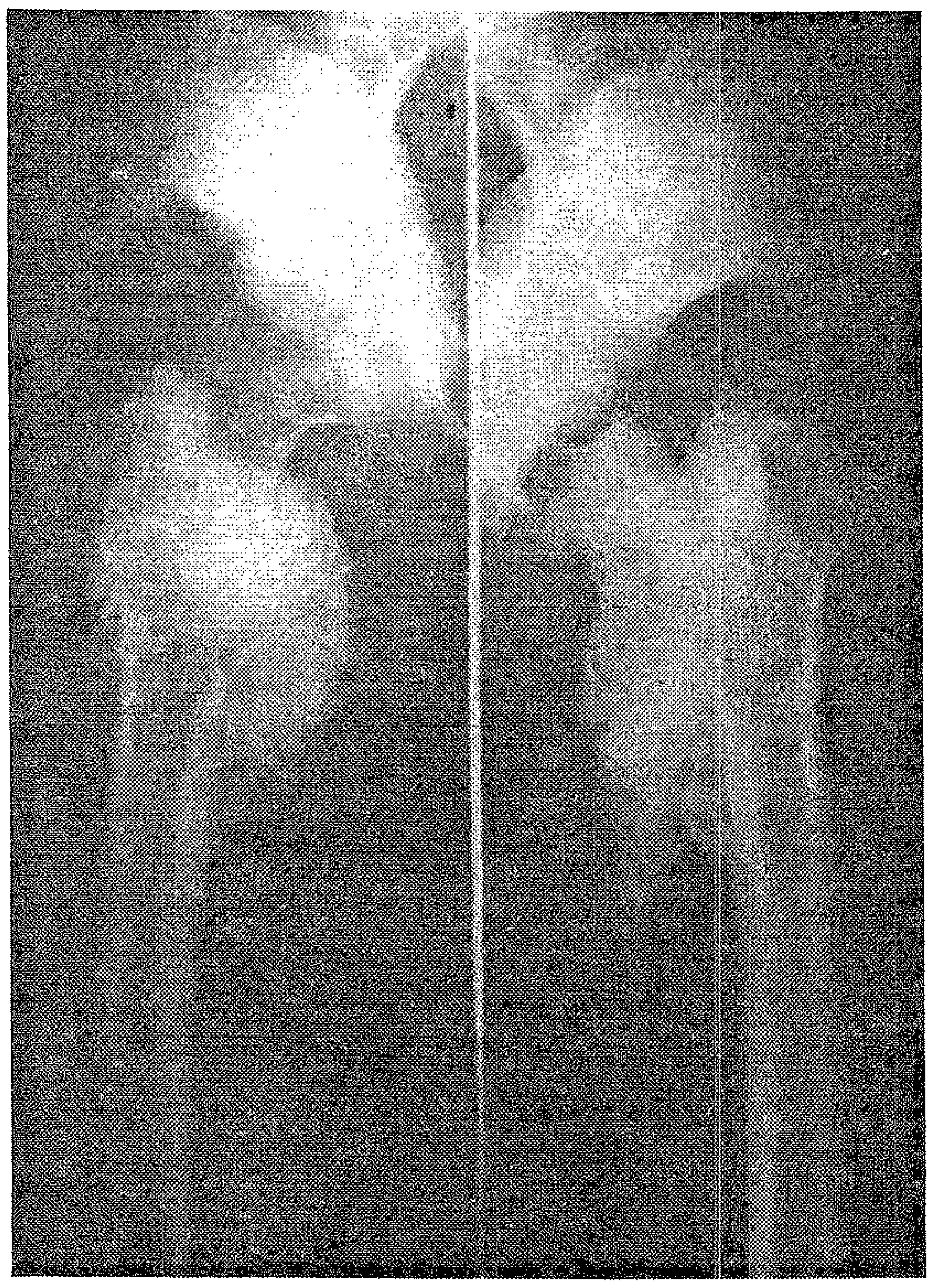


Fig. 3.27. Osificare heterotopică în jurul ambelor articulaţii coxofemurale la 2 ani de la traumatismul spinal.

Osificarea heterotopică se manifestă prin tumefacţie şi indurare periarticulară, datorită unei activităţi osteoblastice şi neoformaţiei osoase (fig. 3.27). Deşi etiologia este necunoscută, au fost incriminate traumele locale. O dată apărută această complicaţie, fizioterapia agresivă la nivelul articulaţiei respective trebuie evitată. Uneori, această osificare duce la o mare restricţie a mişcărilor, dar excizia ţesutului osos heterotopic trebuie amânată cel puţin 18 luni, până ce osul se maturizează.

Îngrijirea escarelor

S-a demonstrat că frecvenţa escarelor este cu atât mai mare cu cât pacienţii cu leziuni medulare ajung mai târziu într-o unitate specializată. Cel mai frecvent sediu al escarelor în stadiul acut este regiunea sacrată.

O bună înţelegere a metodelor de îndepărtare a efectelor presiunii prelungite poate preveni agravarea stării neurologice, apariţia escarelor şi a contracturilor. Iniţial, pacientul trebuie întors la 2 ore, apoi după câteva zile, la 3 ore (dacă nu apar semne la nivelul pielii, care impun intervale mai scurte). Patul comandat electric, Egerton, care se roteşte şi se înclină este foarte adecvat pentru pacienţii cu leziuni multiple. Suportul Stryker este de asemenea util, dar uneori greu tolerat de tetraplegicii în decubit ventral, prin efectul de îngreunare a respiraţiei. Metodele manuale de a întoarce bolnavii pot fi folosite dacă echipa de infirmiere are calificarea necesară. Pacienţii paraplegici şi tetraplegici pot fi rostogoliţi, fără riscuri pentru măduvă, "asemenea unui butuc". Răsucirea pelvisului, cu ridicarea şi rotaţia unei fese pentru a elibera de presiune sacrul, este adecvată la tetraplegici dar este contraindicată la paraplegici, deoarece realizează rotaţia porţiunii inferioare a coloanei.

Pacienţii trebuie avertizaţi despre riscurile pe care le aduce pierderea sensibilităţii şi, o dată mobilizaţi în cărucior, ei vor trebui să-şi inspecteze mereu tegumentele, în special la nivelul proeminenţelor osoase – în regiunile ischiatice, trohanteriene şi sacrată,la nivelul călcâielor şi al maleolelor. La pacienţii cu paralizie medulară constituită pot apărea escare ischiatice, prin presiunea prelungită asupra tuberozităţilor ischiatice, la şederea în cărucior. Pacientul trebuie instruit să se ridice din cărucior la fiecare 15 min, dacă este posibil. Dacă nu se poate ridica, se va folosi o pernă specială care îi permite şederea prelungită în cărucior fără a se produce escare. Rănile trohanteriene se observă la cei care dorm în decubit lateral şi nu sunt întorşi în timpul nopţii.

Dacă apare o escară, este esenţial ca zona respectivă să nu mai fie expusă la presiune. Se va face debridarea şi decaparea ţesutului necrotic prin agenţi farmacologici şi excizie chirurgicală. Escarele întinse necesită, de obicei, excizia atât a ţesutului moale cât şi a proeminenţei osoase, cu închiderea chirurgicală a plăgii sau cu folosirea unui lambou cutanat artificial.

Spasticitatea

Spasticitatea din leziunile medulare ale neuronilor motori centrali este adesea mai pronunţată în leziunile incomplete şi în prezenţa unor focare iritative ca escare, infecţii urinare sau calculi renali. Deşi contribuie la menţinerea masei musculare, spasticitatea exagerată poate reduce mobilitatea.

Folosirea regulată a unui dispozitiv de susţinere la mers reduce spasticitatea şi previne contracturile. Spasticitatea poate fi diminuată şi de baclofen şi dantrolen sau, în cazurile severe, prin injecţii locale la nivelul plăcii motorii, blocare nervoasă locală sau neurectomie, de exemplu neurectomie obturatorie în spasticitatea severă în adducţie prin rotaţie externă a coapselor. Administrarea intratecală a unei soluţii apoase de fenol 6% sau blocada prin alcoolizare sunt acum rar folosite, deorece transformarea unei leziuni de neuron motor central într-una de neuron motor periferic afectează funcţiile vezicale, intestinale şi sexuale. Administrarea intratecală de baclofen sub forma unui implant cu pompare reglată este eficientă şi nu are neajunsurile procedurilor mai sus menţionate.

Siringomielia posttraumatică (fig. 3.28)

Apare la cel puţin 2% dintre pacienţi după traumatisme spinale, iar simptomele de debut sunt durerea unilaterală şi paresteziile unui membru superior cu tulburări de sensibilitate disociate. Deşi uneori simptomele apar la câteva săptămâni de la traumatism, alteori ele pot fi întârziate, apărând numai după câţiva ani. Diagnosticul este confirmat prin RMN sau CT combinată cu mielografie. Tratamentul chirurgical, cu inserţia unui şunt siringoperitoneal sau siringopleural aboleşte durerile, dar ameliorarea senzitivă sau motorie este mai greu realizabilă.

Factorii psihologici şi sociali

Trauma psihologică a unei leziuni spinale este enormă. În leziunile medulare înalte, teama şi anxietatea sunt exacerbate de deprivarea senzitivă. Oscilaţiile mari ale dispoziţiei, cu furie, depresie reactivă şi identificarea raţională a stării deplorabile proprii sunt frecvente. Deciziile pe termen lung trebuie luate cu participarea pacientului, dacă se doreşte succesul reabilitării. Majoritatea pacienţilor vor să se întoarcă acasă şi mulţi dintre cei mai sever invalidaţi îşi realizează acest scop.

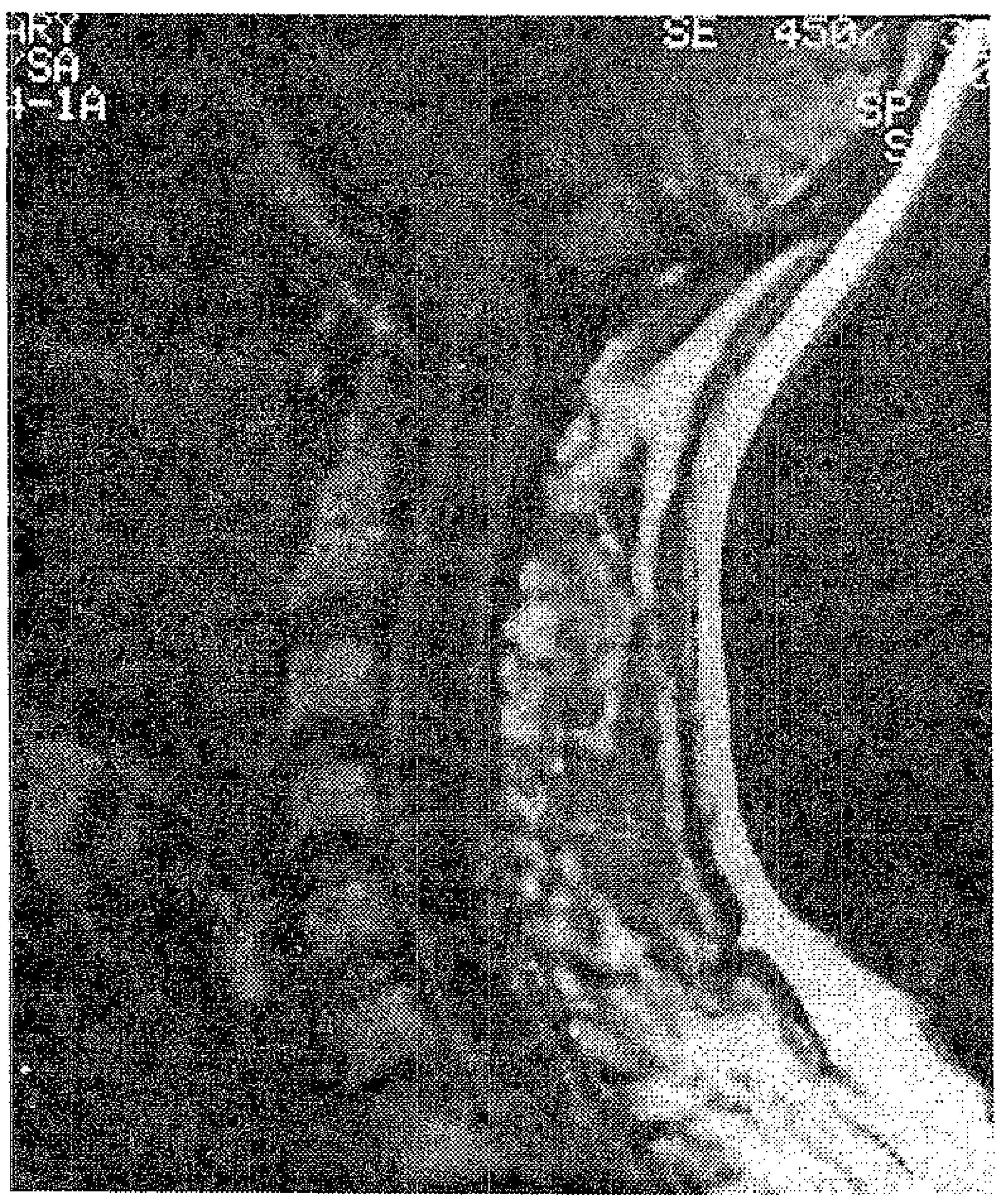


Fig. 3.28. Cavitate siringomielică multiloculară care se întinde de la locul fracturii (T_4) până la foramen magnum. Pacientul prezintă pierderea simţului algic în dermatoamele C_3–T_1 stângi, fără deficit motor la membrele superioare.

Durerea

Durerea la nivelul leziunii neurologice sau sublezională este foarte frecventă, în special în leziunile de coadă de cal. Adesea începe la câteva săptămâni după traumatism şi este frecvent descrisă ca arsură sau junghi, putând fi continuă sau intermitentă.

Starea multor pacienţi se ameliorează dacă ei vor fi ocupaţi într-un program de recuperare susţinut, sau sub tratament cu antidepresive triciclice sau anticonvulsivante. Stimularea nervoasă transcutanată, acupunctura, hipnoterapia sau tehnicile de relaxare pot, de asemenea, ajuta. Stimularea cordoanelor dorsale, care probabil întrerupe căile ascendente ale durerii şi eliberează endorfine endogene, poate uneori să ajute, dar metodele chirurgicale de întrupere a căilor durerii, ca rizotomia posterioară, tractotomia spinotalamică şi coagularea zonei de intrare a rădăcinii dorsale nu sunt recomandabile, deoarece orice beneficiu terapeutic va fi probabil de scurtă durată.

Funcţiile sexuale

Acestea sunt de obicei afectate, cu excepţia cazurilor de leziuni medulare foarte restrânse. Pacienţii bărbaţi, cu leziuni de neuron motor central, prezintă adesea erecţii reflexe, deorece conexiunile parasimpatice ale segmentelor S_2–S_4 medulare cu corpii cavernoşi rămân intacte. Majoritatea nu ejaculează însă decât folosind metode artificiale – prin aplicarea unui vibrator penian sau prin electroejaculare rectală.

Cum la pacienţii cu leziuni de neuron motor periferic arcul reflex S_2–S_4 este lezat, erecţiile reflexe sunt pierdute, dar erecţiile psihogene sau ejaculările se produc dacă fibrele simpaticului pelvin din segmentele T_{11}–L_2 (care formează nervii hipogastrici) rămân conectate cu centrii superiori.

La bărbaţii care nu pot obţine erecţii suficiente pentru actul sexual, se pot folosi papaverina administrată intracavernos, sisteme de facilitare a erecţiei cu vacuum, rareori chiar implante peniene.

Deşi spermograma are de obicei valori reduse, ca şi motilitatea spermatozoizilor, probabil din cauza lipsei ejaculărilor, a infecţiei sau a temperaturii crescute a testiculelor, calitatea fluidului seminal tinde să se amelioreze după ejaculări repetate folosind un vibrator sau un electroejaculator sau un dispozitiv-implant de stimulare a plexului hipogastric. Posibilitatea de a deveni tată a fost ameliorată prin tehnici de concepţie asistată, incluzând ameliorarea lichidului seminal, înseminarea intrauterină şi fertilizarea "in vitro"

La femei fertilitatea rămâne normală, dar în leziunile superioare, deasupra nivelului T_{10}, travaliul poate fi nedureros şi poate fi necesară aplicarea forcepsului.

În cazurile cu leziuni înalte există un risc de disreflexie autonomă atât pentru ejaculare, cât şi pentru travaliu.

Cazurile nontraumatice de leziuni medulare

Infecţii vertebrale

Osteomielita vertebrală

În această afecţiune medulară relativ rară, debutul este adesea insidios, cu febră moderată, stare proastă, scădere ponderală, durere vertebrală. Modificările radiologice, cu leziuni ale platoului vertebral, apoi cu distrucţii vertebrale, apar uneori

numai după 1–2 luni de la debutul infecţiei. Astfel, diagnosticul este adesea tardiv.

Osteomielita vertebrală este mai frecventă la bărbaţi şi la pacienţii cu diabet zaharat şi artrită reumatoidă. În aceste cazuri sau la vârstnici, ca şi la infecţiile cu nivel mai înalt, riscul apariţiei paraliziei este mai mare. În ultimii ani, s-a remarcat o asociere crescândă a consumului de droguri cu această afecţiune.

Cel mai frecvent, sursa de infecţii este la nivelul tractului urinar sau respirator, ca şi de la infecţiile ţesuturilor moi. Cel mai frecvent agent patogen este *Staphylococcus aureus*.

Pentru identificarea germenului se practică biopsie sau puncţie cu ac, după care se administrează antibioterapie parenterală prelungită, timp de 6–8 săptămâni. Uneori este necesară decompresia chirurgicală.

Tuberculoza coloanei vertebrale

Această afecţiune, "paraplegia lui Pott", constituie încă o cauză frecventă de paralizie de origine medulară în multe zone ale lumii, deşi în Occident ea a devenit rară, cu excepţia populaţiilor imigrante. Administrarea promptă a tuberculostaticelor aduce adesea o ameliorare neurologică importantă, iar intervenţiile chirurgicale de urgenţă, în scop de decompresie, se impun rareori.

Alte cauze de paralizie medulară nontraumatică

Acestea sunt discutate în subcapitolul 3.9. Principiile generale de tratament sunt aceleaşi ca pentru traumatismele medulare, iar prognosticul depinde de patologia de bază.

Concluzii

Aceşti pacienţi necesită supraveghere medicală pentru toată viaţa, ca şi sprijin şi asistenţă din partea comunităţii. Deşi leziunile lor au efecte fizice şi emoţionale dramatice, se pare că ei pot învăţa să-şi domine invaliditatea şi un număr tot mai mare dintre ei reuşesc să redevină independenţi, să muncească, să aibă copii şi să se reintegreze în societate.

Bibliografie

Bracken, M.B., et al. (1990). *A randomised, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury;* results of the Second National Acute Cord Injury Study. În: *New England Journal of Medicine.*

Brindley, G.S., (1986). *Sexual and reproductive problems of paraplegic men.* În: *Oxford reviews of Reproductive Biology,* (ed. J.R. Clarcke). Vol.8, pp. 214-22. Clarendon Press, Oxford.

Brooks, M.E. and Ohry, A. (1992). *Conservative versus surgical treatment of the cervical and thoracolumbar spine in spinal trauma.* În: *Paraplegia* 30, 46-9.

Brown, D.J. (1992). *Spinal cord injuries: the last decade and the next.* În: Paraplegia. 30, 77-82.

Carvell, J and Grundy, D (1989). *Patients with spinal injuries. Early transfer to a specialist centre is vital.* În: *British Medical Journal,* 299, 1353-4.

Donovan, W.H., Carter, R.E., Bedbrook, G.M., Young, J. S., and Griffiths E.R. (1984). *Incidence of medical coplication in spinal cord injury: patients in specialised centres compared with non-specialised centres.* În: *Paraplegia* 22, 282-90.

Ducker, T.B. and Zeidman, S.M. (1994). *Spinal cord injury. Role of steroid imaging.* În: *Spine,* 19, 2281-7

Eismont, F.J., Bohlman, H.H., Soni, P.L. Goldberg, V.M., and Freechafer, A.A (1983). *Pyogenic and fungal vertebral osteomyelitis with paralysis.* În: *Journal of Bone and Joint Surgery* 65A, 19-29.

Gardner, B., Theocleous, F., Watt, J., and Krishan, K. (1985). *Ventilation or dignified death for patients eith high tetraplegia.* În: *British Medical Journal.* 291, 1620-2.

Geisler, F.H., Dorsey, F.C., and Coleman, W.P. (1991). *Recovery of motor function after spinal-cord injury - a randomised, placebo-controlled trail with GM-1 ganglioside.* În: *New England Journal of Medicine,* 324, 1829-38.

Geisler, W.O., Jousse, A. T., Wynne-Jones, M., and Breithaupt, D. (1983). *Survival in traumatic spinal cord injury.* În: *Paraplegia.* 21, 364-73.

Grundy, D. and Swain, A. (1993). *ABC of spinal cord injury. (2nd edn).* În: *British Medical Journal,* London. (A concise account of the acute treatement and long-term rehabilitation of the spinal cord injured patient).

Guttmann, L. (1976). *Spinal cord injuries, comprehensive management and research, (2nd edn).* În: *Blackwell Scientific Publications,* Oxford. (A classic text, with fascinating detail of the history and evolvement of spinal cord injury management.)

Linsenmeyer, T.A., and Perkash, I. (1991), *Infertility in menu with spinal cord injury.* În: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 72, 747-54.

Manse, J.K., and Norman, J.R. (1990). *Reapiratory complications and management of spinal cord injurie.* În: *Chest* 97, 1446-52.

Ravichandran, G. and Solver J.R. (1992). *Missed injuries of the spinal cord.* În: *British Medical Journal* 284, 953-6.

Rossier, A.B., Foo, D., Shillito, J., and Dyro, F.M. (1985). *Posttraumatic cervical syringomyelia.* În: *Brain.* 108, 439-61.

Whiteneck, G., Adler, C., Carter, R.E., Mammertse, D.P., Menley,S., Monter, R., Wagner, K.A., and Wilmot C. (ed) (1989). *The management high quadriplegia.* Demos, New York. (Describes all aspects of management of high-lesion patients.).

Whiteneck, G.G., et. al., (1992) *Mortality, morbitidy and psyhosocial out-comes of persons spinal cord injured more than twenty years ago.* În: *Paraplegia.* 30, 617-30.

Woodhouse, C.R.J., Malone, P.R., Cumming, J., and Relly, TM. (1983). *The Mitrofanoff principale for continent urinary diversion.* În: British Journal of Urology, 63, 53-7.

Wyndaele, J.J. (1992). *Neurourology in spinal cord inured patients.* În: *Paraplegia* 30, 50-3.

3.11. Suferinţele rădăcinilor nervilor spinali

R.S. MAURICE-WILLIAMS

(Traducerea: Elena Constantinescu)

Anatomie

La nivelul fiecărui segment medular iau naştere, de fiecare parte a acestuia, câte o rădăcină ventrală (motorie) şi una dorsală (senzitivă). Acestea se unesc la nivelul găurii de conjugare şi părăsesc canalul spinal sub forma unei rădăcini mixte, senzitivo-motorii. Cum măduva spinării se termină la marginea inferioară a vertebrei L_1, rădăcinile spinale inferioare iau naştere din măduvă la niveluri mai înalte decât vertebrele corespunzătoare lor şi urmează un traiect din ce în ce mai oblic şi mai lung până să iasă prin găurile de conjugare respective. Dura mater spinală, ca şi spaţiul subarahnoidian spinal, se întind până la mijlocul canalului sacrat, iar mănunchiul de radăcini situate în interiorul acestui

spaţiu, împreună cu filum terminale, o bandă fibroasă care continuă capătul inferior al măduvei, formează cauda equina.

Există 8 perechi de rădăcini cervicale, 12 dorsale, 5 lombare, 5 sacrate şi una coccigiană. Fiecare rădăcină conţine fibre motorii şi senzitive, care contribuie la închiderea unor arcuri reflexe osteotendinoase la anumite nivele (tabelul 3.13). Eferenţele simpatice părăsesc măduva prin rădăcinile D_1–L_1, în timp ce eferenţele parasimpatice caudale sunt incluse în rădăcinile S_2–S_4. Aria cutanată a cărei sensibilitate este asigurată de o singură rădăcină este denumită dermatom, iar ţesuturile subiacente corespunzătoare alcătuiesc un sclerotom. Figura 3.29 arată harta dermatoamelor. Prima rădăcină cervicală nu conţine fibre ale sensibilităţii cutanate, astfel încât dermatomul C_2 este adiacent teritoriului cutanat al trigemenului. Suprapunerea parţială a dermatomului şi variaţiile anatomice individuale fac ca leziunea unei singure rădăcini să ducă la tulburări senzitive variabile, uneori nedetectabile clinic. Inervaţia motorie asigurată de diferitele rădăcini este înfăţişată în tabelul 3.14. Şi din punctul de vedere al inervaţiei motorii există variaţii anatomice individuale, astfel încât localizarea exactă a leziunii radiculare după aspectul deficitului motor este uneori dificilă, în special pentru rădăcinile C_5-C_8.

Consecinţele leziunii radiculare

Iritaţia sau compresiunea radiculară pot genera dureri şi parestezii în teritoriul de distribuţie al rădăcinii respective, ca şi deficit motor şi senzitiv şi abolirea reflexelor osteotendinoase. Durerea radiculară este agravată în mod caracteristic de mişcările coloanei vertebrale şi de orice acţiune care produce creşterea presiunii în spaţiul subarahnoidian spinal, ca tusea sau strănutul. Durerea radiculară de la nivelul membrelor are adesea două componente: una surdă, profundă, prost delimitată, corespunzătoare probabil inervaţiei senzitive osoase şi musculare (sclerotomul) şi alta ascuţită, superficială, mai bine delimitată la nivelul dermatomului.

La nivelul câtorva dintre rădăcini există şi surse arteriale importante pentru reţeaua longitudinală a măduvei, în special pentru artera spinală anterioară; leziunile acestor rădăcini pot fi însoţite de ischemie medulară. Surse arteriale importante se află de obicei la nivelul uneia dintre rădăcinile cervicale inferioare şi al uneia dintre rădăcinile de la joncţiunea dorsolombară (marea arteră Adamkiewicz).

***Tabelul 3.13.* Participarea rădăcinilor la reflexele osteotendinoase.**

Reflexul	Rădăcinile
Bicipital	C_5–C_6
Supinator	C_5–C_6
Tricipital	C_6–C_7
Flexor al degetelor	C_7–C_8
Rotulian	L_2–L_4
Achilean	S_1–S_2

Cauzele leziunilor radiculare

Afecţiuni degenerative ale coloanei vertebrale

Acestea constituie cea mai frecventă cauză a leziunilor radiculare, de obicei la nivelul rădăcinilor lombare sau cervicale inferioare. Ele sunt prezentate în continuare.

Tumori

Tumorile spinale extradurale, cum sunt carcinoamele metastatice sau limfoamele, localizate fie la nivelul osului vertebral, fie în ţesutul fibroadipos din spaţiul epidural, produc adesea compresie şi durere radiculară. Dintre tumorile spinale intradurale, durerea radiculară apare cel mai frecvent în cazul unui neurofibrom, având originea la nivelul rădăcinii dorsale. Carcinomul de vârf pulmonar poate interesa prima rădăcină dorsală, ducând la dureri şi parestezii pe marginea internă a braţului, scădere de forţă la nivelul muşchilor mici ai mâinii şi sindrom Horner. Acest tablou clinic este sindromul Pancoast. Tumorile pelvine sau retroperitoneale pot afecta rădăcinile după ieşirea acestora din canalul spinal.

***Tabelul 3.14.* Inervaţia motorie radiculară**

C_1–C_4	Muşchii gâtului (cu excepţia sternocleidomastoidianului şi a trapezului ce primesc inervaţie din nervul spinal accesor)
	Muşchii vertebrali longitudinali
	Diafragmul (C_3 – C_5, în principal C_4)
C_5	Abducţia braţului
C_6	Flexorii cotului
C_7	Extensorii cotului
	Extensorii şi flexorii pumnului
C_8	Extensorii şi flexorii degetelor
D_1	Muşchii mici ai mâinii
D_2–D_{12}	Muşchii trunchiului
L_1	Flexorii coapsei
L_2	Flexorii coapsei
	Abductorii coapsei
	Extensorii genunchiului
L_3	Extensorii genunchiului
	Flexorii coapsei
L_4	Extensorii genunchiului
	Flexorii dorsali ai piciorului
	Flexorii genunchiului
	Extensorii coapsei
L_5	Flexorii dorsali ai piciorului
	Flexorii dorsali ai halucelui
	Extensorii coapsei
	Flexorii genunchiului
S_1	Flexorii plantari ai piciorului
	Extensorii coapsei
	Flexorii genunchiului

Traumatisme

Rareori rănile prin împuşcare sau înjunghiere pot duce la leziuni radiculare. Mişcările violente în sus sau în jos ale centurii scapulohumerale sau ale trunchiului pot leza rădăcinile care contribuie la formarea porţiunii superioare sau a celei inferioare a plexului brahial. Paralizia Erb-Duchenne, prin smulgerea rădăcinile C_5–C_6, se poate produce printr-o mişcare forţată în jos la nivelul umărului, de exemplu în traumatisme obstetricale sau într-un accident rutier în care o persoană este proiectată de pe motocicletă şi cade pe unul din umeri. Paralizia Klumpke, prin smulgerea rădăcinile C_8–T_1 poate urma unei căderi în care umărul este proiectat violent în sus.

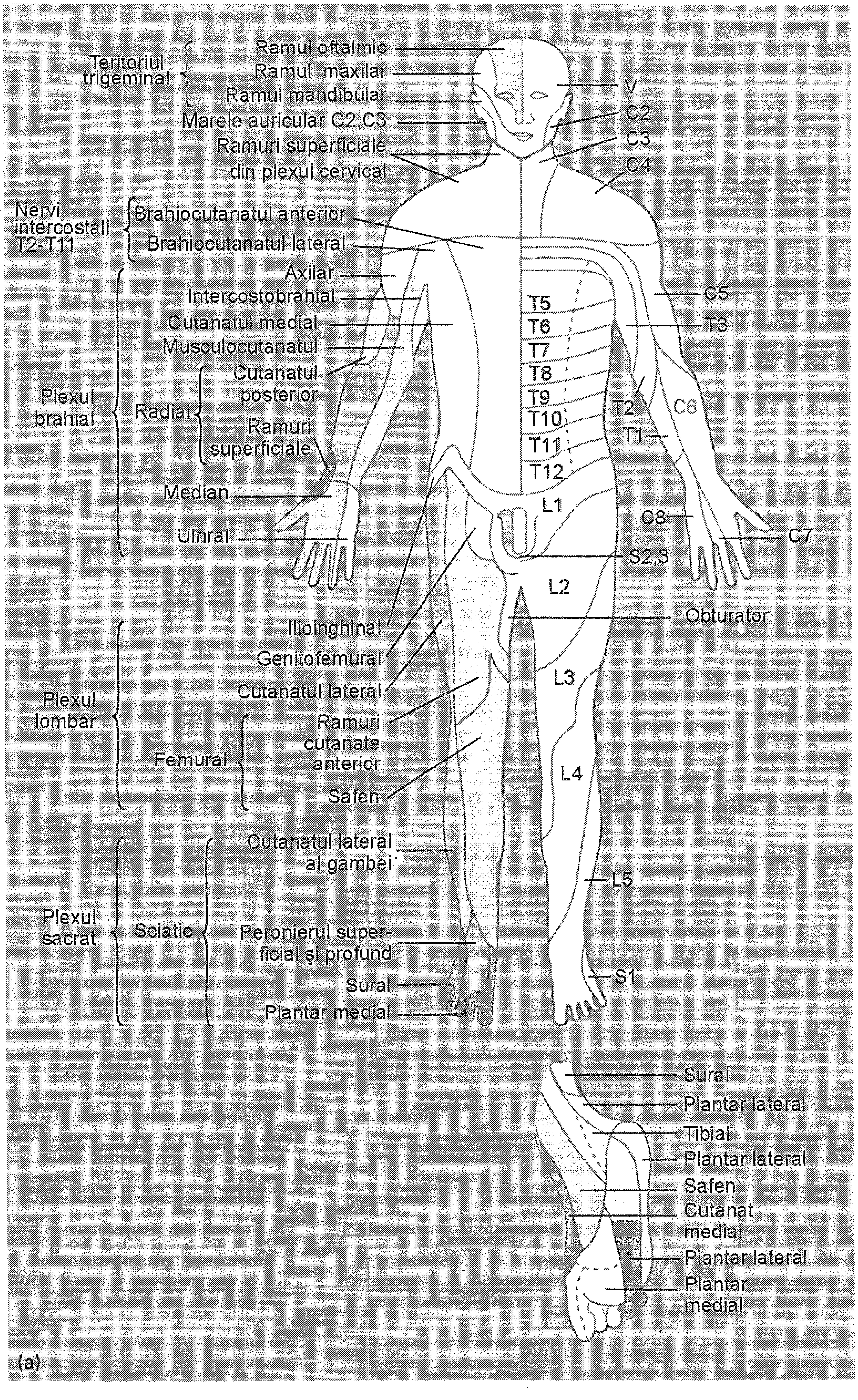


Fig. 3.29. Ariile cutanate de distribuţie a segmentelor spinale şi a nervilor periferici. *a* - Aspectul anterior.

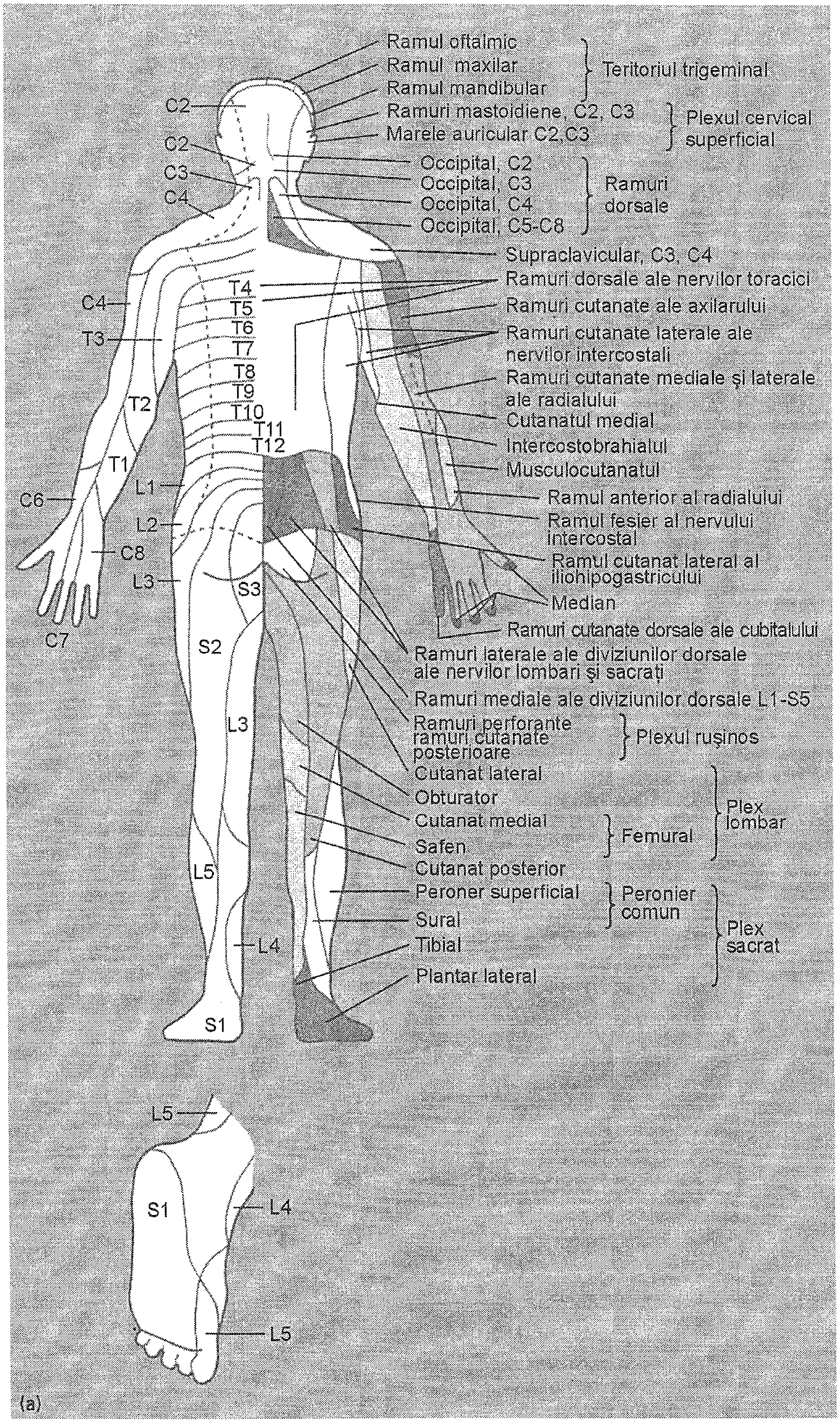


Fig. 3.29. (*continuare*). *b* - Aspect posterior. (Reproduse după Bannister R. (1992), *Brain's Clinical Neurology*, Oxford University Press, cu permisiunea autorului).

Sindromul de coastă cervicală

Rădăcinile C_8 şi D_1 îşi urmează traiectul de-a lungul primei coaste, împreună cu artera subclavie. Toate aceste structuri pot fi comprimate la acest nivel de prezenţa unei coaste cervicale sau a unei benzi fibroase congenitale între vârful unei apofize transverse hiperdezvoltate la nivel C_7 şi prima coastă. Semnele radiculare se asociază în aceste cazuri cu semne de insuficienţă circulatorie la nivelul mâinii, datorită compresiei arterei subclavii, sub forma unor fenomene de tip Raynaud sau a unor leziuni multiple prin embolii de la nivelul unei tromboze apărute la locul compresiei arteriale. Sindromul de coastă cervicală propriu-zis este rar. În trecut el era probabil supradiagnosticat, fiind confundat cu leziunile radiculare prin protruzii discale.

Amiotrofia nevralgică

Este considerată ca o afecţiune inflamatorie a rădăcinilor C_5, C_6 şi uneori C_7. Poate apărea izolat sau consecutiv unei boli infecţioase sau unei injecţii în scop de imunizare la nivelul deltoidului. În timp de câteva zile, durerea din jurul umărului este urmată de slăbiciune musculară apoi şi de atrofie a muşchilor inervaţi de rădăcinile respective. În cele mai multe cazuri se produce vindecarea spontană după câteva luni. Ca şi sindromul de coastă cervicală, şi această condiţie era frecvent confundată cu compresiile realizate prin protruzii discale.

Arahnoiditele

Fibroza progresivă a membranei arahnoide este o afecţiune rară, ce poate afecta rădăcinile nervoase, mai ales la nivelul cozii de cal. În cele mai multe cazuri se poate identifica în mod clar în anamneză o injurie la nivelul arahnoidei, cum ar fi infecţiile, radioterapia, traumatismele, intervenţiile chirurgicale. Efectele iritante ale mediilor de contrast liposolubile folosite până nu demult pentru mielografie au fost răspunzătoare de multe asemenea cazuri, mai ales dacă puncţia lombară în scop mielografic fusese laborioasă şi însoţită de sângerare în spaţiul subarahnoidian.

Zona zoster

Procesul inflamator din zona zoster este localizat iniţial la nivelul rădăcinii posterioare şi primele simptome sunt durerea şi hiperestezia cutanată în dermatomul respectiv, urmată după câteva zile de erupţia cutanată caracteristică. Extinderea infecţiei spre cornul anterior medular poate produce deficit motor la nivelul segmentelor corespunzătoare.

Afecţiunile degenerative ale coloanei vertebrale

Patogenie

Aceste afecţiuni sunt cauza principală de leziune radiculară. Termenul de "afecţiuni" este oarecum inadecvat, deoarece înspre vârsta de 60 ani marea majoritate a populaţiei prezintă modificări radiologice de tip degenerativ la nivelul coloanei. Acestea nu sunt neapărat simptomatice şi fac parte probabil din procesul normal de îmbătrânire, care apare, cu viteză variabilă, la fiecare individ.

Modificarea patologică de bază este degenerarea discului intervertebral. Această structură are rol de pivot şi tampon între corpurile vertebrale. Discurile permit mişcarea relativă a vertebrelor, amortizând efectul forţelor cu acţiune longitudinală. Discurile sunt mai groase în zonele mai mobile ale coloanei, adică în regiunile cervicală şi lombară. Discurile de la aceste niveluri sunt supuse celui mai mare stres şi sunt, de aceea, mai susceptibile de a suferi modificări degenerative, adesea asimptomatice.

La adultul tânăr, nucleul discului intervertebral este o structură fermă, bine hidratată, care ţine la distanţă cele două corpuri vertebrale adiacente. Degenerarea începe să apară în a doua decadă de viaţă şi constă într-o deshidratare progresivă cu colaps a acestui nucleu, care începe să se fisureze şi să se fragmenteze. La o vârstă mai avansată, procesul de fibroză poate duce la anchiloza fibroasă între corpii vertebrali adiacenţi. Degenerarea discală este un proces normal, consecinţă inevitabilă a acţiunii forţelor de "forfecare" la nivel vertebral şi nu este neapărat corelată cu eforturi fizice mari (profesionale).

Colapsul spaţiului discal duce la câteva fenomene secundare. Inelul discal este proeminent în afară, împingând periostul corpilor vertebrali şi ducând la depunerea marginală de calciu, cu formarea osteofitelor. Îngustarea spaţiilor intervertebrale duce şi la malpoziţionarea faţetelor articulaţiilor poaterioare care suferă şi ele modificări hipertrofice, osteoartritice. Prin apropierea corpilor vertebrali, ligamentul longitudinal posterior şi ligamentele galbene formează acum bucle în interiorul canalului spinal. În sfârşit, îngustarea discurilor şi dezalinierea articulaţiilor interapofizare permit diferite grade de subluxaţie vertebrală anterioară sau posterioară. Aceasta se produce mai ales la nivel L_4–L_5, unde axurile articulaţiilor interapofizare permit apariţia unui spondilolistezis anterior.

Toate modificările descrise anterior, crestele osteofitice, edemul articulaţiilor interapofizare, pliurile ligamentare, pot proemina în canalul spinal sau în găurile intervertebrale, realizând compresie medulară sau radiculară. Toate aceste modificări degenerative cronice sunt cunoscute sub numele de spondiloză vertebrală. Spondiloza cervicală este mai accentuată la nivelurile C_4/C_5, C_5/C_6 şi C_6/C_7. Ea se poate asocia cu mielopatii (a se vedea mai jos) sau cu compresie radiculară. Aceasta din urmă se produce la nivelul găurilor intervertebrale, care pot fi îngustate anterior de către osteofitele dezvoltate lateral la nivelul discurilor sau la nivelul articulaţiilor uncovertebrale, şi posterior de către procesele hipertrofice ale articulaţiilor interapofizare. Spondiloza lombară poate conduce la stenoza canalului lombar şi compresia cozii de cal, sau la compresia unor rădăcini la nivelul recesurilor canalului spinal, înainte de pătrunderea lor în găurile intervertebrale. Aceste stenoze ale recesurilor laterale sunt realizate anterior de protruzia discală şi posterior de către articulaţiile interapofizare şi buclele ligamentare.

Protruziile discale

Pe lângă compresia radiculară sau medulară cronică, insidioasă, protruzia unui disc intervertebral poate realiza şi tabloul unei compresiuni cu instalare mai rapidă. Protruzia discală constă în dislocarea posterioară acuta sau subacuta a unei porţiuni discale. Poate lua forma unei proeminenţe de material discal cu păstrarea inelului fibros intact, sau poate duce la fisurarea inelului fibros, permiţând hernierea în canalul spinal a unui fragment din nucleu; acestei din urmă situaţii i se aplică termenul de "sechestrare discală". Protruzia discală se poate produce în orice

direcţie, dar numai protruzia posterioară este simptomatică, fie prin compresia radiculară sau medulară, fie numai prin tensionarea ligamentului longitudinal posterior bogat inervat, sau chiar a inelului fibros. Ligamentul longitudinal posterior întăreşte porţiunea mediană (centrală) a inelului fibros posterior, astfel că protruzia discală este deviată posterolateral. Protruziile discale se produc adeseori după un efort brutal sau prea mare, dar au la bază degenerarea şi fisurarea anterioară a discului, dezvoltate de-a lungul timpului, ca urmare a forţelor de forfecare ce actionează la nivelul coloanei.

Protruzii discale cervicale

Acestea apar cel mai frecvent la nivelurile C_4/C_5, C_5/C_6 şi C_6/C_7 realizând compresia rădăcinilor C_5, C_6 şi respectiv C_7. Protruzia simptomatică se produce cel mai adesea între 25 şi 50 ani. Simptomele apar în cursul câtorva zile, spontan sau după un efort fizic mai neobişnuit. Primul simptom constă în durere însoţită de rigiditate cervicală, iradiată de obicei la nivelul umărului sau braţului (unilateral), fără o delimitare clară. Aceasta poate fi durerea referită rezultată din tensionarea inelului fibros. Când se produce compresia radiculară, apare o durere mai bine definită, severă, lancinantă în teritoriul respectiv. Pe măsură ce compresia radiculară se agravează, pot apărea parestezii şi amorţeală în dermatomul respectiv, cu reducerea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Deficitul motor evident apare mai rar şi indică o leziune radiculară foarte severă. Limitarea antalgică a unor mişcări la nivelul coloanei cervicale este o constatare aproape invariabilă.

Principalele diagnostice diferenţiale sunt paraliziile de nerv median sau ulnar, leziunile prin hiperrotaţie ale articulaţiei umărului şi afectarea porţiunii inferioare a plexului brahial prin cancerul de vârf pulmonar (sindromul Pancoast). Paraliziile de nervi periferici nu sunt însoţite de dureri la nivel cervical sau la nivelul proximal al braţului şi ele pot fi confirmate prin studiul vitezelor de conducere. Leziunile capsulei articulaţiei umărului produc limitarea mişcărilor pasive la acest nivel. Carcinomul apical pulmonar produce un sindrom Horner prin întreruperea eferenţelor simpatice conţinute în rădăcina D_1. Mulţi dintre pacienţii diagnosticaţi în trecut cu amiotrofie nevralgică sau compresie de plex brahial inferior prin coastă sau bandă fibroasă cervicală pot avea de fapt compresii radiculare datorită unor protruzii discale.

În marea majoritate a cazurilor, simptomele retrocedează în câteva săptămâni sub tratament conservator – purtarea unui colar, la nevoie repaus la pat şi analgetice. Recurenţele sunt mult mai rare decât în cazul protruziilor lombare. Tratamentul chirurgical este rezervat celor câtorva pacienţi cu durere severă, invalidantă, persistentă sau recurentă sau cu compresie radiculară severă, ducând la tulburări senzitive sau motorii importante din punct de vedere funcţional. Progresele recente ale tehnicilor imagistice au produs unele modificări în ordinea investigaţiilor preferate de clinicieni. Totuşi, mielografia CT rămâne cea mai valoroasă investigaţie. Ea exclude o altă patologie cauzatoare de compresie radiculară, cum ar fi o tumoare, şi oferă, pe secţiunile axiale, maximum de informaţii privind gradul de compresie radiculară, precizând, de exemplu, dacă aceasta este realizată prin ţesut moale discal sau printr-un fragment osos. Când patologia este foarte accentuată, RMN sau uneori CT simplu pot fi suficiente ca explorare preoperatorie. Decompresia radiculară chirurgicală poate fi practicată prin abordare posterioară (faţetectomie sau foraminotomie) sau prin abordare anterioară. În ultimul procedeu, se realizează incizia ligamentului longitudinal anterior, permiţând deschiderea spaţiului discal şi excizia directă a fragmentului migrat înspre rădăcină sau măduvă. În general, rezultatele chirurgicale sunt foarte bune.

O protruzie discală cervicală mediană poate duce la o compresie medulară acută sau subacută. Sunt afectaţi mai ales adulţii tineri şi debutul este frecvent posttraumatic. Este indicată decompresia chirurgicală de urgenţă, prin abordare anterioară. Abordarea posterioară, prin laminectomie, este de obicei mai hazardată, necesitând mobilizarea măduvei prin tracţiune asupra acesteia.

Protruzii discale dorsale

Protruziile discale dorsale sunt extrem de rare, deoarece coloana dorsală este relativ imobilă şi fixată de cutia toracică. Compresiile radiculare sunt rar întâlnite. În majoritatea cazurilor, protruziile discale duc la compresie medulară. Aceasta se poate instala insidios. Materialul herniat este adesea dur, calcificat şi poate eroda în mod gradat prin dura mater anterioară, ajungând să proemine înspre interiorul măduvei. Tratamentul chirurgical este dificil şi grevat de riscuri, existând posibilitatea unei agravări neurologice catastrofale după intervenţie, mai ales dacă aceasta se face prin abord posterior, cu laminectomie. Se preferă accesul lateral sau anterior la materialul herniat, care nu necesită tracţiune asupra măduvei – de exemplu prin costotransversectomie sau pe cale transtoracică.

Protruzii discale lombare

Majoritatea protruziile discale simptomatice sunt cele lombare şi 90% dintre acestea se produc la două niveluri inferioare, L_4/L_5 şi L_5/S_1. Herniile de disc lombare răspund de multe dintre durerile lombare acute şi sciatalgii, probabil de majoritatea acestora, deşi numai o parte din cazuri ajung să fie confirmate prin mielografie sau chirurgical. Manifestările caracteristice ale herniei de disc lombare sunt atacuri recurente de dureri lombare cu iradiere în unul sau ambele membre inferioare. Incidenţa maximă este între 25 şi 50 ani. Recurenţele apar adesea după efort fizic, dar frecvenţa bolii nu este mai mare la cei cu efort fizic profesional mare, faţă de cei cu ocupaţii sedentare. Durerea apare brusc şi contractura antalgică a muşchilor erectori spinali poate duce la imobilizarea totală ("anchiloză") a coloanei lombare, atunci când durerea este severă. La început, puseele constau în dureri lombare cu iradiere în regiunea sacroiliacă şi fesieră. Aceste simptome sunt atribuite distensiei inelului fibros posterior şi a ligamentului longitudinal posterior, bogat inervate senzitiv. La mulţi pacienţi, afecţiunea nu depăşeşte acest stadiu, dar la alţii se poate produce compresie radiculară. Când se ajunge aici, durerea lombară scade în intensitate, fiind înlocuită cu o durere severă localizată cu precizie în teritoriul radicular respectiv şi agravată de tuse sau efort. O hernie L_4/L_5 comprimă rădăcina L_5 în drumul spre gaura de conjugare, ducând la dureri pe faţa laterală a gambei iradiate pe faţa dorsală a piciorului, unde poate să apară amorţeală; o hernie L_5/S_1 comprimă rădăcina S_1, ducând la durere iradiată posterior la nivelul gambei şi la plantă, eventual asociată cu tulburări senzitive pe marginea laterală a piciorului.

Examenul clinic evidenţiază semne de compresie radiculară. În cazul afectării unuia dintre ultimele 3 discuri lombare, deci al rădăcinilor L_4/S_1, există o limitare a elongaţiei radiculare la manevra de ridicare a membrului inferior extins (proba Lasegue). Compresia rădăcinilor L_1-L_3 iradiază anterior de articulaţia şoldului şi duce la o probă de elongaţie femurală pozitivă. Modificările neurologice depind de rădăcina afectată şi de gradul

compresiei acesteia. Compresia rădăcinii L_5 duce la scăderea forței de flexie dorsală și eversiune a piciorului, tulburări de sensibilitate pe fața dorsală a piciorului și pe fața laterală a gambei, fără modificare a reflexelor osteotendinoase. Compresia rădăcinii S_1 duce la tulburări de sensibilitate pe marginea laterală a piciorului și la nivelul degetului mic, scăderea forței de flexie plantară și diminuarea sau abolirea reflexului achilean.

La majoritatea pacienților, durerea retrocedează după 2-3 săptămâni de repaus la pat. Tratamentul chirurgical este indicat numai la cei cu durere prelungită sau recurentă, cu compresie radiculară importantă funcțional sau atunci când deficitul motor este marcat, în special în cazul herniilor L_4/L_5 cu scădere mare de forță a flexiei dorsale a piciorului. Singura indicație chirurgicală absolută o constituie hernia mediană care produce compresia cozii de cal (a se vedea mai jos). Pacienții cu semne clare de compresie radiculară beneficiază de tratamentul chirurgical. Cei care au durerea ca simptom dominant se ameliorează mult mai puțin după intervenție.

Se vor efectua radiografii simple ale coloanei lombare și pelvisului pentru a elimina posibilitatea unei tumori sau a unei leziuni inflamatorii cu distrucție osoasă; dar acestea nu au valoare prea mare pentru localizarea herniei. În viața adultă, majoritatea indivizilor prezintă modificări radiologice degenerative pe radiografia simplă de coloană. Îngustarea spațiului intervertebral este adesea constatată, dar ea nu se corelează destul de bine cu o hernie semnificativă clinic. În prezent, investigațiile radiologice care oferă informația maximă asupra acestor afecțiuni sunt RMN si mielografia CT (mieloCT) - adică efectuarea mielografiei cu scanare CT imediată, înainte de dispariția substanței de contrast. Mielografia CT este deosebit de utilă la pacienții deja operați sau la cei care nu prezintă modificări patologice prea evidente. Dezavantajul acestei metode este că nu se poate efectua în ambulator, din cauza cefaleei postpuncționale care apare la circa 20% dintre pacienți, uneori severă și care poate dura câteva zile. În general, aceasta apare la pacienții cu mielografie negativă, în special în cazurile cu o componentă nevrotică a simptomatologiei. Adesea, pacienții dar și medicii sunt îngrijorați de posibilele efecte secundare ale injectării substanței de contrast. Până prin anii 1970, când se folosea o substanță liposolubilă, Pantopaque (Myodil) sau Lipiodol, aceste temeri aveau o bază reală, căci reacția inflamatorie la nivelul meningelor nu era tocmai rară și la câțiva dintre pacienți apărea, cu timpul, o arahnoidită severă. În prezent se folosesc substanțe de contrast hidrosolubile, la care această complicație nu apare.

Intervenția chirurgicală presupune accesul la rădăcina afectată dinspre posterior, prin laminectomie sau printr-o excizie mai limitată a ligamentului galben și a osului adiacent ("fenestrarea") de o parte. Efectuarea unei laminectomii complete este recomandabilă atunci când canalul spinal este îngust la nivelul protruziei discale, sau atunci când există hernie de disc mare, centrală, în special când aceasta produce compresia cozii de cal. Adesea se constată agravarea compresiei radiculare în cazul în care unghiul lateral (recesul lateral) al canalului spinal este mai puțin adânc. În aceste cazuri, este foarte important să se asigure o bună eliberare a rădăcinilor, în special posterior, chiar dacă aceasta implică excizia porțiunii mediale a articulației interapofizare. După ce s-a obținut o expunere completă a rădăcinii, aceasta este tracționată spre a permite îndepărtarea oricărui material discal ajuns în vecinătate. Prin punctul de fisură al inelului fibros se poate introduce un instrument cu care se curăță orice rest de material discal degenerat, care ar putea hernia ulterior. Rezultatele tratamentului chirurgical depind de selecția cazurilor, dar, oricum, în circa 80% dintre cazuri, pacientul își poate relua viața normală, cu foarte mică limitare funcțională. Rezultatele sunt mai puțin satisfăcătoare în cazul repetării actului chirurgical atunci când predomină durerea locală lombară și nu sciatică, sau pentru cazurile posttraumatice în care există un litigiu în privința circumstanțelor de producere a accidentului. Cândva, mulți dintre chirurgi (mai ales ortopezi) recomandau să se realizeze o fuziune vertebrală după îndepărtarea protruziei; acum, s-a renunțat, în general, la această practică.

Leziunile cozii de cal

Compresia cozii de cal duce la scăderea bilaterală a forței și la tulburări de sensibilitate la nivelul membrelor inferioare, la pierderea controlului sfincterian și a potenței sexuale. Nivelul superior al tulburărilor motorii și senzitive depinde de nivelul compresiei, dar scăderea de forță este mai mare pentru mișcările gleznei, iar tulburările de sensibilitate sunt mai evidente la nivelul dermatoamelor sacrate, în "șa" (la nivelul feselor și al perineului). Reflexele achileene și anale sunt aproape abolite și, în funcție de nivelul compresiei, pot fi diminuate și reflexele rotuliene. Tuburările sfincteriene apărute sunt de tip neuron motor periferic cu anusul flasc și vezica atonă care pierde urina în continuu, picătură cu picătură.

Cauzele cele mai frecvente ale compresiei cozii de cal sunt hernia de disc lombară centrală, spondilolistezisul degenerativ (cel mai frecvent la nivelul L_4–L_5) sau tumorile. O compresie moderată intermitentă realizată prin îngustarea (stenoza) degenerativă a canalului spinal lombar duce la sindromul de "claudicație a cozii de cal" (a se vedea mai jos). Compresia tumorală a cozii de cal este produsă cel mai frecvent de o tumoare malignă extradurală – de exemplu metastază sau limfom. Tumorile intradurale sunt mult mai rare, dar sunt importante deoarece frecvent sunt benigne, incluzând neurofibroame, meningioame și ependimoame. Ultimele se dezvoltă din celulele ependimare din filum terminale. Simptomele unei tumori benigne de coadă de cal debutează de obicei insidios și sunt prezente cu mult timp înainte de momentul diagnosticului. Caracteristică este durerea locală lombară sau radiculară mai mare în decubit și care se ameliorează când pacientul se ridică și merge. Această durere nocturnă are o relație inversă cu activitatea fizică în comparație cu hernia de disc.

Compresia cozii de cal prin hernie de disc lombară debutează adesea brusc. Debutul brutal reflectă, de obicei, desprinderea completă a unui fragment de nucleu pulpos, migrat printr-o fisură a inelului posterior în canalul spinal. Prezența unor pusee dureroase lombare sau sciatice, în anamneză, este un bun indiciu de diagnostic. În general, compresia cozii de cal este însoțită de dureri sciatice bilaterale violente, pe lângă deficitul senzitivo-motor de sub nivelul lezional. Intervenția chirurgicală este o mare urgență, ca să rămână șansele unei recuperări a tulburărilor neurologice.

Claudicația cozii de cal și stenoza canalului lombar

În această afecțiune, simptomele de disfuncție a cozii de cal apar la mers sau ortostațiune prelungită și dispar la repaus. Cauza o constituie, aproape întotdeauna, o stenoză congenitală a canalului lombar care se agravează la vârstă medie prin dezvoltarea modificărilor degenerative. Proeminența unor discuri, plicaturarea ligamentului galben și hipertrofia articulațiilor interapofizare îngustează și mai mult acest canal, astfel încât structurile nervoase

conținute în interiorul lui suferă o compresie ușoară sau moderată cu evoluție cronică. Stenoza se poate realiza la nivelul unuia sau mai multor segmente ale coloanei lombare. În cazul unui singur segment, cel mai frecvent afectat este nivelul L_4/L_5, căci acesta este și în mod normal segmentul cel mai îngustat al canalului lombar și cel mai predispus la spondilolistezis datorită modificărilor degenerative ale articulațiilor interapofizare.

În general, simptomele sunt absente în repaus și apar numai la mers sau în ortostațiune prelungită. La mers, se produce o frecare a rădăcinilor nervoase de pereții canalului lombar îngust, iar în ortostațiune se realizează extensia coloanei lombare care are tot un efect de îngustare a canalului lombar. Iritația cozii de cal duce la dureri care iradiază de la nivelul coloanei lombare, spre fese și pe fața posterioară a membrelor inferioare până la nivelul picioarelor. Adesea este însoțită de parestezii și tulburări de sensibilitate, care se extind la nivelul dermatoamelor sacrate dacă pacientul merge sau stă în picioare în continuare. Diagnosticul diferențial cu o claudicatie vasculară poate fi dificil. Ambele afecțiuni apar la vârstă medie sau avansată și ele pot coexista la aceeași persoană. Caracteristicile sugestive pentru o claudicație de *cauda equina* sunt iradierea progresivă a durerii, asocierea cu parestezii și faptul că simptomele dispar la repaus în 5–10 min, pe când cele ale claudicației vasculare necesită o perioadă mult mai lungă pentru a se remite. Uneori simptomele dispar mai rapid dacă pacientul adoptă o poziție cu flectarea coloanei lombare – stând ghemuit pe călcâie sau aplecat înainte în fotoliu; aceasta deoarece flexia tinde să lărgească canalul lombar.

În repaus, semnele fizice sunt sărace. Probele de elongație sciatică sau femurală sunt negative și uneori singurul deficit neurologic este absența reflexului achilean. Dacă, însă, pacientul este supus unei probe de efort până la apariția simptomelor, apar semne neurologice mai bogate și proba de elongație devine pozitivă. Singurul tratament este chirurgical, el fiind recomandat în cazurile în care simptomele sunt invalidante. Laminectomia completă cu decompresie posterioară largă a structurilor nervoase duce la dispariția simptomelor în marea majoritate a cazurilor .

Uneori există o stenoza focală, la un singur nivel vertebral, de obicei la L_4/L_5 printr-o protruzie discală cronică. Aceasta poate fi suficientă și singură pentru a produce claudicație a cozii de cal. În aceste cazuri se poate face numai îndepărtarea materialului protruzionat. Mai recent, unii neurochirurgi au tratat această afecțiune prin fenestrări bilaterale la niveluri multiple, cu păstrarea apofizelor spinoase și a ligamentelor interspinoase. Totuși, această procedură, mai puțin "invazivă", este puțin probabil să aducă aceeași ameliorare simptomatică, la fel cu o laminectomie completă.

Mielopatia cervicală spondilozică

La unele persoane vârstnice există o afecțiune a măduvei cervicale asociată cu modificările de spondiloză cervicală. Aceste modificări spondilozice includ protruzii discale cronice cu formare de osteofite posterioare, plicaturarea ligamentului galben, hipertrofia articulațiilor interapofizare și mici alunecări anterioare sau posterioare ale vertebrelor adiacente. Toate aceste modificări pot să proemine în interiorul canalului spinal cervical și se poate presupune în mod firesc că mielopatia asociată este produsă prin compresia medulară cronică, în special la pacienții care au și un canal cervical mai îngust, pe lângă modificările spondilozice. Totuși, în cursul intervențiilor chirurgicale, s-a constatat că gradul compresiei medulare era relativ mic, în comparație cu amploarea fenomenelor neurologice și decompresia chirurgicală nu aduce o ameliorare neurologică prea mare. Situația aceasta este opusă celei din compresiile medulare realizate prin tumori cu evoluție îndelungată, în care compresia măduvei poate ajunge foarte marcată înainte să apară tuburări neurologice importante și în care îndepărtarea chirurgicală a compresiei duce în general la o ameliorare neurologică spectaculoasă. Această deosebire frapantă a sugerat că mielopatia spondilozică este mai mult decât o simplă compresie. Printre celelalte mecanisme implicate ar fi și compresia arterelor radiculare ce contribuie la alcătuirea sistemul arterei spinale anterioare, ca și stresul de tracțiune sau frecare apărut datorită limitărilor mișcărilor în sus sau în jos ale măduvei la mișcarea gâtului.

Nici una dintre aceste explicatii nu este pe deplin satisfăcătoare și este posibil ca în multe dintre cazuri asocierea mielopatiei cu spondiloza să fie o pură coincidență. S-a admis de mai multă vreme că există un grup de pacienți de vârstă medie sau avansată cu disfunctie a măduvei cervicale de cauza obscură. Inevitabil, multe dintre acestea prezintă spondiloză cervicală, care este frecventă la aceste grupe de vârstă.

Trebuie însă separate două afecțiuni înrudite cu cea descrisă mai sus, în care relația dintre modificările degenerative ale coloanei vertebrale și leziunea medulară este indubitabilă. Una este compresia acută a măduvei cervicale printr-o hernie de disc (cu material moale, în acest caz). Aici, compresia directă a măduvei este mecanismul indiscutabil al tulburărilor și îndepărtarea chirurgicală a herniei discale poate aduce o ameliorare neurologică mulțumitoare. Cealaltă situație este a unei leziuni focale medulare produse printr-o combinație de modificări spondilozice cu o leziune prin hiperextensie. Extensia gâtului, care se produce la căderea cu impact facial sau in timpul intubării pentru anestezie duce la o îngustare a canalului cervical. Dacă acesta este deja îngustat prin spondiloză cervicală, hiperextensia bruscă poate duce la o contuzie medulară focală. O leziune prin hiperextensie aparent minoră produsă la un vârstnic cu spondiloză cervicală poate duce la o leziune medulară severă, în absența oricărei fracturi sau dislocații.

Evoluția naturală a mielopatiei cervicale spondilozice este variabilă. La câțiva dintre pacienți, evoluția este progresivă, spre invalidare severă în 2–3 ani, în timp ce la alții, progresia este lentă, insidioasă, uneori cu episoade de agravare bruscă. Cea mai frecventă modalitate evolutivă este o perioadă de progresie inițială de câteva luni, urmată de o fază de stabilizare care poate dura indefinit sau chiar poate fi urmată de o fază de ameliorare spontană. Evoluția naturală impredictibilă face ca evaluarea rezulatelor tratamentului să fie dificilă. Posibilitatea efectuării mielografiei-CT, la nivel cervical, arată că la mulți dintre pacienți leziunea compresivă este o combinație între punți osteofitice dure și protruzii de material moale. Acestea din urmă sunt probabil responsabile de cazurile care debutează brusc sau suferă agravări bruște.

Simptomele predominante sunt parestezii (furnicături) la nivelul mâinilor, însoțite de scăderea forței musculare la acest nivel și contractura și imobilitatea funcțională a membrelor inferioare. Tulburările sfincteriene sunt de obicei minore și controlul sfincterian rămâne păstrat chiar și în cazurile cele mai grave. Examenul fizic constată spasticitatea membrelor inferioare cu reflexe osteotendinoase exagerate și reflex cutanat plantar în extensie. Poate apărea o ușoară scădere de forță a flexiei coapsei și a flexiei dorsale a piciorului, dar tulburarea de mers este produsă îndeosebi de spasticitate (și nu de scăderea de forță). Tulburările senzitive obiective sunt și aici ușoare și se pot limita la o mică zonă cu parestezii și pierdere de sensibilitate la nivelul mâinii sau al degetelor. Reflexele osteotendinoase de la nivelul

membrelor superioare sunt vii sub nivelul compresiei spondilozice şi abolite la nivelul leziunii medulare, arcul reflex fiind întrerupt fie la nivelul măduvei, fie prin compresia unei rădăcini de către osteofite.

Primul tratament care va fi recomandat pacientului va fi purtarea unui colar. Nu este sigur că el poate influenţa evoluţia bolii, dar cel puţin nu va face nici un rău. Din păcate, puţini pacienţi suportă colarul destul de mult timp, sau destul de strâns pentru a limita într-adevăr mişcările gâtului. Unii chirurgi susţin că intervenţiile chirurgicale precoce, în primele stadii ale bolii ar da cele mai bune rezulate.; dar asta înseamnă să fie operaţi multi pacienţi a căror evoluţie naturală ar fi ea însăşi uşoară şi autolimitată. Cei mai mulţi neurochirurgi rezervă tratamentul chirurgical pacienţilor care prezintă o progresie severă în ciuda purtării colarului. Chiar şi la aceşti pacienţi, tratamentul chirurgical trebuie considerat cu reţinere. Agravarea neurologică postoperatorie nu este deloc rară şi sunt puţini neurochirurgi care să nu fi avut şi experienţe catastrofale. Există două procedee chirurgicale posibile. Atunci când leziunea medulară pare a se datora unei compresii spondilozice la niveluri multiple şi dacă exista indicii de stenoză de canal spinal, este necesară laminectomia pe mai multe segmente pentru decompresia măduvei. Mai înainte era o practică obişnuită deschiderea durei cu separarea ligamentelor dinţate pentru a putea permite măduvei să se îndepărteze de osteofitele situate anterior. Acum, însă, puţini chirurgi mai procedează astfel. Dacă modificările spondilozice compresive se limitează la osteofite anterioare la unul sau două niveluri, este preferabilă decompresia anterioară. Mulţi chirurgi asociază decompresiei fuziunea vertebrală la nivelurile respective (operaţia Cloward). În acest procedeu, se expune partea anterioară a coloanei vertebrale şi se extrage un fragment cilindric din discul afectat şi osul adiacent cu un dispozitiv special. Astfel se expune o zonă circulară a durei anterioare iar materialul discal şi osteofitele pot fi îndepărtate sub control vizual direct. Apoi, spaţiul este umplut cu o grefă osoasă în general prevalată din creastă iliacă. Mai recent, mulţi neurochirurgi au abandonat procedeul extragerii cilindrului osos şi a reumplerii lui, realizând direct fuziunea. Prin curăţarea întregului material discal şi apoi prin lărgirea spaţiului intervertebral cu un instrument special, se poate obţine, de asemenea, un spaţiu suficient pentru excizia completă a osteofitelor de ambele părţi ale discului şi este decomprimată astfel dura mater (decompresia anterioară). Această modalitate de abordare este mai simplă decât operaţia Cloward şi pune mai puţine probleme postoperatorii. Pacientul poate fi mobilizat imediat fără a fi necesar colarul şi poate fi, de obicei, externat după o zi, două de la operaţie. Există o mare varietate între rezultatele chirurgicale raportate, care ar putea fi efectul diferenţelor în selecţia pacienţilor. În general, rezultatele operaţiilor anterioare sunt mai bune, în special dacă investigaţiile preoperatorii au evidenţiat o compresie realizată în mare parte prin ţesut moale. Aceasta s-ar putea datora faptului că pacienţii selectaţi pentru o operaţie anterioară au probabil cea mai bună corelaţie intre nivelul modificărilor spondilozice şi nivelul leziunii medulare. La aproximativ 25% dintre pacienţi se ameliorează starea după intervenţia chirurgicală, iar la alţi 50% operaţia duce la stabilizarea bolii. La restul pacienţilor boala continuă să evolueze sau chiar apare o agravare postoperatorie. Rezultatele nesatisfăcătoare se pot datora unei decompresii insuficiente sau, alteori, prezenţei unei alte afecţiuni medulare nelegate de modificările spondilozice.

Bibliografie

Fearnside, M.R. and Adams, C.B.T. (1978). *Tumours of the cauda equina.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 42, 24-31.

Jennett, WB. (1956) *A study of 25 cases of compression of the cauda uquina by prolapsed intervertebral discs.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 19, 109-16.

Kavanagh, Gj et al. (1968). *Pseudoclaudication syndrome produced by compression of the cauda eqiuna.* În: *Journal of the American Medical Association* 206, 2477-81.

Marshall, J. (1955) *Spastic paraplegia of middle age.* În: *Lancet* I, 643-6.

Maurice-Williams, R.S. (1981). *Spinal degenerative disease.* John Wright and Sons, Bristol.

Monro, P. (1984). *What has surgery to offer in cervical spondylosis?* În: Dilemmas in the management of the neurological patient. (ed. C. Warlow and J. Garfield), pp. 168-87. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Murphey, F. (1968). *Sources and patterns of pain in disc disease.* În: *Clinical Neurosurgery* 15, 343-51.

Murphey, F., Simmons, J.C.H., and Brunson, B. (1973). *Ruptured cervical discs 1939-72.* În: *Clinical Neurosurgery* 20, 9-17.

O'Connell, J.E.A. (1951). *Protrusions of the lumbar intervertebral discs.* În: *Journal of Bone and Joint Surgery* 33B, 8-30.

Shaw, M.D.M., Russell, J.A. and Grossart, K.W. (1978). *The changing pattern of spinal arachnoiditis.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 41, 97-107.

4. Tulburări ale conștienței

4.1. Epilepsia la copil și la adult

A.P. HOPKINS
(*Traducerea: D.M. Psatta*)

Definiții

Accesul epileptic

În tot cursul vieții, neuronii interacționează ordonat și organizat, cum se poate arăta prin înregistrări cu microelectrozi intra- sau extracelulari, ori prin electrozi de scalp de diametru relativ mare care integrează modificările de voltaj generate de populații celulare vaste. Înregistrările prin electrozi de scalp sunt cunoscute sub numele de electroencefalogramă (EEG). Evenimentul fundamental, comun tuturor crizelor epileptice, este o descărcare paroxistică a neuronilor cerebrali. Nu toate descărcările paroxistice au expresie clinică. De exemplu, EEG la un pacient epileptic poate prezenta, între crize, vârfuri într-un lob temporal, ceea ce reprezintă descărcări paroxistice ale neuronilor. Asemenea fenomene, neînsoțite de manifestări clinice, nu sunt considerate crize epileptice. Pentru definirea crizei este necesar, de aceea, ca ea să se manifeste clinic, fie prin convulsii de tip *grand mal* fie, de exemplu, printr-o experiență perceptuală anormală, ca în cazul descărcărilor repetitive localizate și rămase cantonate într-un lob temporal.

Ca sinonime pentru termenul *criză* se pot întâlni denumirile *atac* sau *acces*. Se folosește de obicei cuvântul *criză* asociat cu adjective descriind tipul crizei, preferabilă fiind clasificarea recomandată de Liga Internațională Împotriva Epilepsiei.

În literatura mai veche, evenimentele cerebrovasculare acute din hemoragia cerebrală se denumeau de asemenea „criză“ apoplectică, dar cuvântul *criză* implică astăzi o descărcare paroxistică a neuronilor.

Epilepsia

Din perspectivă practică, epilepsia poate fi definită drept tendința recurențială la crize epileptice. Din punct de vedere epidemiologic, epilepsia presupune apariția a mai mult de un acces convulsiv nonfebril de orice tip.

Această definiție creează unele confuzii. De exemplu, o cauză obișnuită pentru trimiterea subiectului într-o clinică neurologică este investigarea după o criză unică, inițială, de pierdere a cunoștinței. Dar o minoritate semnificativă a pacienților nu mai fac ulterior asemenea crize. Sau, ce se poate spune despre un pacient care face o criză la 18 ani și a doua la 50 ? Care este diagnosticul în acest interval ? Sau despre o femeie de 21 de ani care a avut câteva crize în preajma primelor menstruații, dar nici una în ultimii 5 ani ? Trebuie să spunem că ea are epilepsie, că epilepsia se află în remisie, sau că epilepsia a încetat ? Desigur, se știe că șansa ei de a prezenta ulterior crize de pierdere a conștienței este mai mare decât a unei persoane care nu a făcut astfel de crize și, de aceea, nu se poate spune că epilepsia ei a încetat cu siguranță.

Unele neconcordanțe pot fi eliminate dacă realizăm că un acces epileptic este doar una din modalitățile prin care creierul poate arăta că este în suferință. Este un simptom, la fel cum dispneea este un simptom în diferitele tipuri de insuficiență pulmonară. Un epidemiolog, încercând să elucideze cauzele și prognosticul epilepsiei, este exact în aceeași poziție cu un epidemiolog în boli respiratorii încercând să determine prevalența, cauzele și prognosticul dispneei. Din păcate, majoritatea lucrărilor nu evidențiază această dificultate, multe lucrări științifice privind tratamentul și prognosticul epilepsiei grupând pacienții de vârste diferite, cu constituții genetice diferite, cu crize de tipuri diferite, având o multitudine de cauze diferite.

Al doilea punct care poate clarifica această confuzie este conștiința faptului că orice individ poate face o convulsie dacă este stimulat adecvat. O substanță volatilă, pentylentetrazolul, induce accese în 100% din cazuri când este inhalată. Este, evident, ilogic să considerăm epileptici asemenea subiecți. Substanța este suficient de puternică pentru a face pe oricine să treacă pragul convulsiilor. Totuși, pragul acesta diferă de la individ la individ, astfel încât un stimul care este suficient pentru a produce accesul la o persoană, o va lăsa pe alta neafectată. Oricine poate face o criză epileptică dacă este suficient stimulat, dar marea majoritate a oamenilor nu fac niciodată crize în viața lor. Cei cu un prag scăzut vor avea o tendință mai mare la crize epileptice în cursul vieții, un număr mare de stimuli fiind capabili să le declanșeze un acces.

"Epilepticii"

Bolnavii de epilepsie sunt în general nemulțumiți să fie numiți "epileptici", mulți considerând termenul peiorativ. Este normal să respectăm asemenea reticențe. Totuși, în comunicarea medicală claritatea este esențială. Folosirea termenului "epileptoid" sau "epileptiform" arată că medicii tind să estompeze realitatea unei crize. Desigur, dacă există o îndoială asupra fenomenului clinic așa trebuie spus, iar denumirea trebuie însoțită de o descriere amănunțită a lui. Nu cred că adjectivul "epileptic" asociat crizei însăși (și nu pacientului) poate fi evitat. Se poate spera că folosirea corectă a tremenului va scuti cu vremea cuvântul de conotația lui peiorativă.

Diagnosticul poate fi în mod util asociat unor date suplimentare cuprinzând vârsta pacientului, vârsta la debutul manifestărilor, tipurile de crize prezentate, frecvența acceselor de diverse tipuri, cauza probabilă, trăsăturile clinice asociate precum retardarea mentală și poziția social-economică a pacientului. De exemplu, nu ne este de prea mare folos să știm că "Ion este epileptic" ci este mult mai util să știm că "Ion, un învățător de 33 de ani, a avut prima din cele trei crize generalizate tonico-clonice la 12 ani și ultima la 31. El a avut tot timpul și crize parțiale complexe (vezi mai jos), începând de la 15 ani, care acum apar o dată pe săptămână. Superiorii din școală nu cunosc existența bolii sale. Cauza ei este necunoscută, dar ea poate fi datorată unei presupuse meningite pe care pacientul a avut-o la 9 ani".

Incidenţa, prevalenţa şi incidenţa cumulativă a epilepsiei

Unele date statistice sunt oferite în tabelul 4.1; ele trebuie explicate. Problemele apar din cauza dificultăţii de a defini epilepsia, cum s-a spus mai înainte. Trebuie considerat epileptic un caz care a prezentat o singură criză ? Este un caz care nu a mai avut crize timp de 3 ani un caz "prevalent" ? Cifra prevalenţei de aproximativ 500/100 000 (0,5%) a fost stabilită în câteva ţări europene şi din America de Nord, incluzând în lot acei pacienţi care au avut mai mult de o singură criză nonfebrilă în ultimii doi ani şi pe toţi acei care se aflau sub medicaţie anticonvulsivă continuă pentru apariţia unor crize în trecut. Cum epilepsia activă este de două ori mai frecventă la copii decât la adulţi, cifra prevalenţei se poate defalca, ea fiind de aproximativ 700/100 000 la copii sub 16 ani şi aproximativ 330/100 000 la adulţi. În ţările în curs de dezvoltare, unde există o asistenţă medicală antenatală şi obstetricală mai precară, meningita bacteriană şi infecţiile parazitare (cistercoza) sau traumatismele craniene contribuie, de asemenea, la leziunea cerebrală generatoare de epilepsie (vezi mai jos), astfel încât prevalenţa este mai ridicată.

Figura 4.1 prezintă incidenţa cazurilor noi de epilepsie pe grupe de vârstă. Se poate vedea că incidenţa acestora este cea mai mare în copilărie şi la bătrâneţe, dar cazuri noi pot apărea la orice vârstă. Incidenţa anuală pentru toate tipurile de criză pe o perioadă de mai mult de 30 de ani a fost de 49/100 000 pe an. Rezultă că, dacă durata medie de viaţă este de 70 de ani, şansa apariţiei epilepsiei este de cel puţin 49 x 70/100 000, adică aproximativ 3,4%. Numim, aşadar, "incidenţa cumulativă" riscul apariţiei unei crize la o vârstă dată. Această incidenţă surprinzător de mare (din nefericire incorect numită de unii prevalenţă cumulativă) se bazează pe un studiu efectuat la Tonbridge, Marea Britanie, în care a fost examinată o populaţie de 6000 subiecţi, de către un singur cercetător. Incidenţa cumulativă medie a crizelor nonfebrile a fost cu puţin peste 2% (tabelul 4.1). Ţinând seama de faptul că unele fişe puteau fi incomplete şi că studiul s-a făcut la vârste foarte diferite, se poate vedea că epilepsia nu este o condiţie rară sau neobişnuită, ci una care afectează 1/30 din populaţie la un moment dat pe parcursul vieţii. Relaţia dintre incidenţă, prevalenţă şi incidenţă cumulativă este arătată în fig. 4.1.

***Tabelul 4.1.* Epidemiologia epilepsiei: cifre reprezentative într-o ţară dezvoltată**

Incidenţa anuală	72-86/100 000[a]
Prevalenţa	680/100 000 [b]
Incidenţa cumulativă pe toată durata vieţii	3400/100 000[c]
	2030/100 000[d]

[a] Hauser şi Kurland (1975); include crize care au rămas izolate pe timpul urmăririi.
[b] Hauser, *ş.a.* (1991).
[c] Hauser, *ş.a.* (1993).
[d] Goodridge şi Shorvon (1983), a se vedea textul.

Un alt mod de a exprima frecvenţa epilepsiei este acela de a lua în considerare faptul că în Marea Britanie, în fiecare zi, 65 de oameni fac prima lor criză de epilepsie. Un practician generalist va avea în medie, în sarcină, aproximativ 4 adulţi şi trei sau patru copii care au avut o criză în ultimii doi ani, şi aproximativ doi adulţi şi doi copii trataţi cu droguri anticomiţiale pentru crizele lor. În Marea Britanie, aproximativ 136 000 adulţi şi 90 000 copii sunt trataţi cu anticonvulsivante.

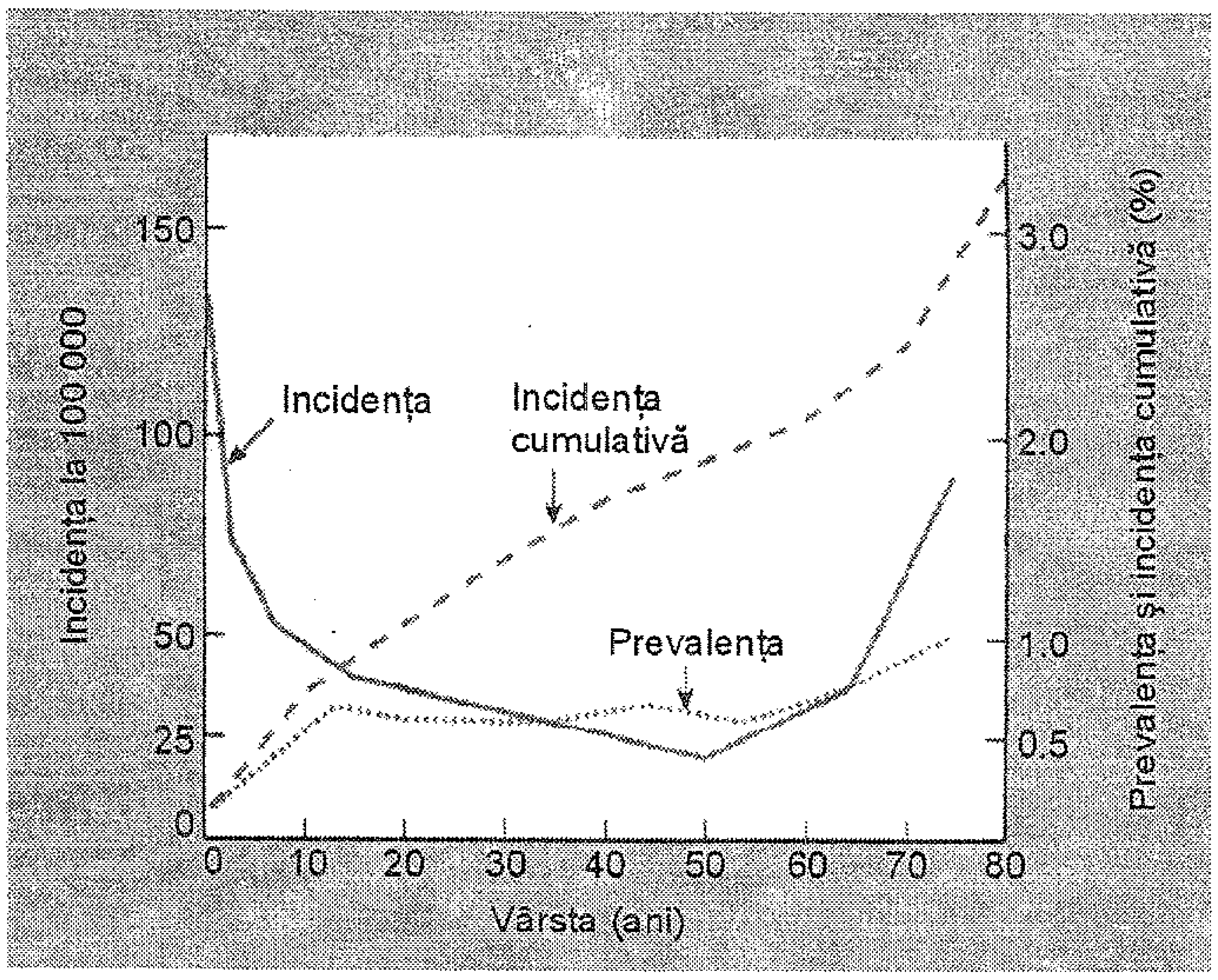


Fig. 4.1. Incidenţa specifică vârstei, incidenţa cumulativă şi prevalenţa în funcţie de vârstă a epilepsiei (după Hauser *ş.a.*, 1983).

***Tabelul 4.2.* Clasificarea crizelor epileptice**

I. Crize parţiale: crize care încep prin activarea unui grup de neuroni limitat la o zonă dintr-o emisferă

- A. Simple, fără tulburarea conştienţei. În funcţie de sediul anatomic al descărcărilor, simptomele iniţiale pot fi motorii, senzoriale, afazice, cognitive, afective, dismnezice, iluzionale, olfactorii sau psihice. Sinonime sunt crizele Jacksoniene, de lob temporal, sau psihomotorii
- B. Parţiale complexe, cu tulburare de conştienţă
  - a) Debut parţial simplu urmat de pierdere de conştienţă
  - b) Pierdere de conştienţă la debut: simptome asemănătoare cu cele din crizele parţiale simple amintite mai sus
- C. Crize parţiale, simple sau complexe, care evoluează spre crize generalizate tonico-clonice; sinonime: crize secundar generalizate. Uneori crizele se generalizează atât de rapid încât nu mai apar dovezi clinice pentru debutul parţial, el putând fi stabilit numai prin EEG

II. Crize generalizate: mai mult sau mai puţin simetrice, fără evidenţă de debut focal

- A. Crize de tip absenţă
  - 1) Absenţe tipice: debut şi încetare bruşte ale tulburării de conştienţă cu sau fără automatisme motorii, spasme mioclonice, componentă tonică sau autonomă. EEG arată în mod obişnuit apariţia unor descărcări de vârf-undă cu frecvenţa de 3 c/s
  - 2) Absenţe atipice: debut şi încetare mai puţin bruşte ale tulburărilor de conştienţă, modificări mai durabile de tonus, alte anomalii EEG diferite de descărcările de vârf-undă de 3 c/s
- B. Crize mioclonice. Spasme mioclonice unice sau multiple
- C. Crize clonice
- D. Crize tonice
- E. Crize tonico-clonice: sinonime: *grand mal*, convulsii majore
- F. Crize atone sau astatice

III. Crize neclasificate - încă nedefinite

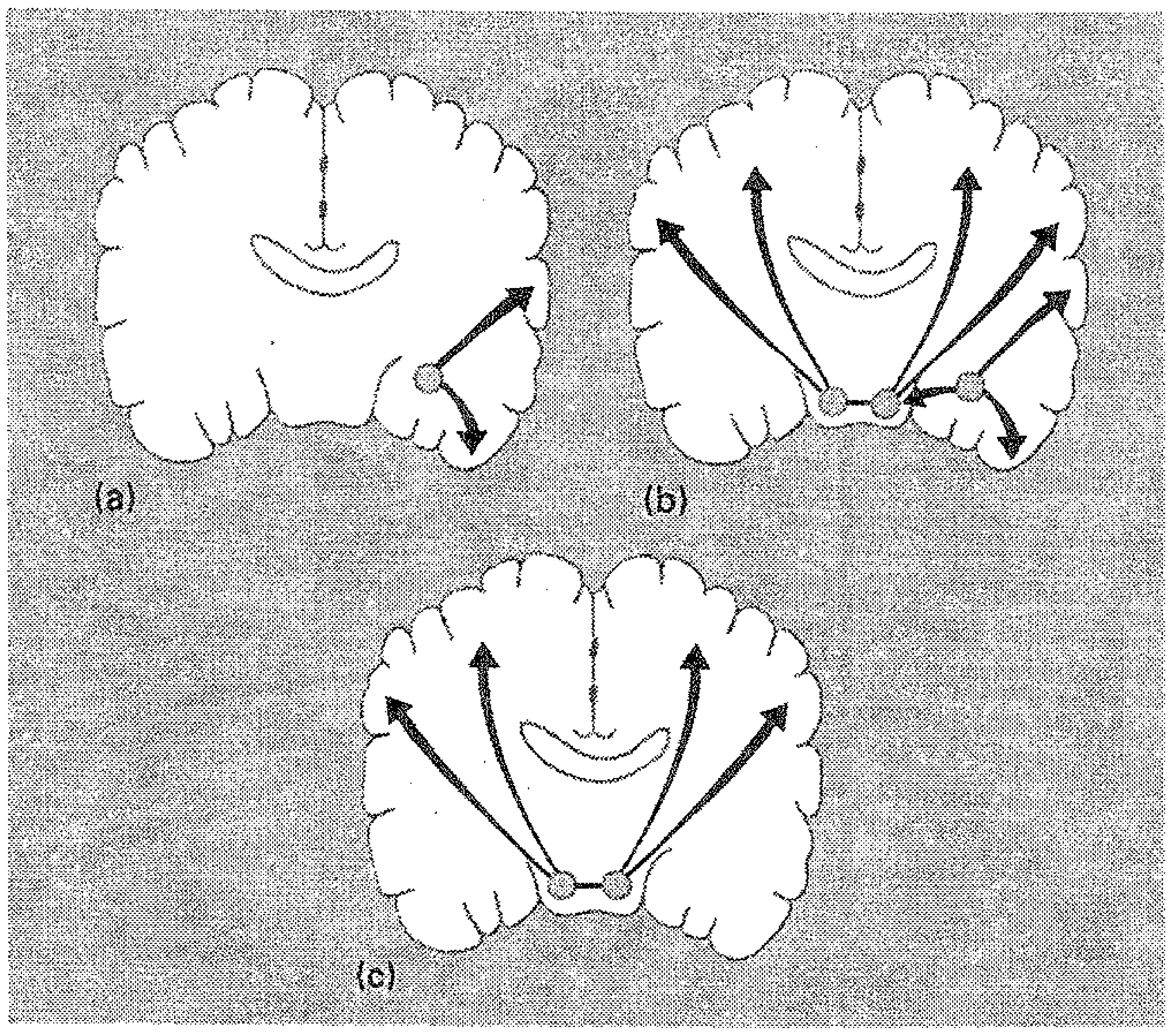


Fig. 4.2. Originea diferitelor tipuri de crize epileptice (pentru detalii vezi textul).

Diferitele tipuri de crize epileptice

O clasificare internaţională a tipurilor de crize epileptice a fost adoptată de Liga Internaţională Împotriva Epilepsiei, în 1981, şi a fost revizuită în 1989 (tabelul 4.2). Această clasificare este folosită astăzi de majoritatea comunităţilor ştiinţifice, dar mulţi clinicieni regretă încă termenii anteriori, mai uşor de înţeles, precum *epilepsie de lob temporal* sau *crize psihomotorii*. Acestea au devenit acum "accese parţiale complexe".

Clasificarea crizelor depinde de analiza fenomenelor clinice (intracritice), de modificările EEG (intercritice), de substratul anatomic presupus, de etiologie şi de vârsta debutului. Vom da mai jos o descriere detaliată a fiecărui tip de criză.

Figura 4.2 ilustrează cele două mecanisme de generare a crizelor. Ariile circumscrise indică populaţia neuronală relativ anormală care tinde să descarce paroxistic. Ea are posibilitatea de a antrena alţi neuroni în modelul ei anormal de descărcare. Căile pe care acţionează sunt arătate prin săgeţi. Cât timp descărcarea rămâne cantonată într-o anumită parte a creierului, criza este parţială. Ce se întâmplă clinic în cursul unei asemenea crize depinde de localizarea focarului şi de tipul de descărcare a neuronilor afectaţi. În fig. 4.2,*a* se prezintă un focar de anomalii în lobul temporal, care este de departe sediul cel mai obişnuit al crizelor parţiale.

Descărcarea anormală poate iradia, cum se arată în fig. 4.2,*b*, prin conexiuni legând cele două emisfere, sau prin afectarea unor populaţii de celule centrencefalice (termen slab definit), iniţiind accesul generalizat. În acest caz criza este considerată parţială, secundar generalizată. Unele crize tonico-clonice (*grand mal*) sunt de acest tip.

Figura 4.2,*c* ilustrează a doua clasă principală de crize epileptice. În acest caz, populaţiile centrencefalice de neuroni au ele însele un comportament anormal, deşi pot fi găsite structural sănătoase la un examen histologic. Din cauza poziţiei centrale, direcţiei şi forţei propagării lor, descărcările critice generalizate în aceste zone iradiază mai mult sau mai puţin simultan în toate zonele creierului. Un asemenea acces, generalizat de la debut, reprezintă criza primar generalizată. Absenţele tipice (*petit mal*) şi unele crize tonico-clonice (*grand mal*) sunt de acest tip.

Crizele tonico-clonice (crizele *grand mal*, convulsiile generalizate)

Fie că se datorează descărcării paroxistice primare, fie generalizării secundare a descărcării unifocale, crizele *grand mal* se caracterizează prin contracţii musculare dezordonate. Prima fază este cunoscută drept faza tonică. Corpul devine rigid, astfel încât este incapabil să menţină o postură coordonată, normală, subiectul căzând la pământ. Muşchii toracelui se contractă forţând ieşirea aerului prin laringe şi determinând ţipătul involuntar. Muşchii masticatori se contractă şi ei, limba putând fi muşcată. Absenţa ventilaţiei pulmonare şi consumul mare de oxigen datorat contracţiilor musculare puternice duc la instalarea rapidă a cianozei. Faţa este congestionată, sângele neputând drena prin torace din cauza presiunii intratoracale crescute. Se pierd mişcările normale de înghiţire, astfel încât saliva se poate scurge din gură. Contracţia dezordonată a muşchilor abdominali şi a sfincterelor poate rezulta în incontinenţă de urină, uneori de fecale.

După o perioadă tonică variind de la câteva secunde la un minut, criza trece într-o fază clonică sau convulsivă, caracterizată prin contracţii ritmice ale muşchilor membrelor şi trunchiului. Amplitudinea acestor contracţii este variabilă. Ele durează de la câteva secunde la câteva minute, după care subiectul trece într-o stare de stupor profund, care se disipează gradat, trecând printr-un stadiu de confuzie, apoi revenire la conştienţă. După acces, pacientul poate prezenta cefalee şi se poate simţi epuizat de contracţiile musculare violente. Confuzia postictală trebuie diferenţiată de comportamentul automat, acesta apărând în crizele de lob temporal (vezi mai jos).

Rudele bolnavilor de epilepsie doresc, în mod raţional, să ştie ce au de făcut în cursul unui astfel de atac. Dacă la originea crizei tonico-clonice stă o criză parţială, există posibilitatea ca pacientul să fie avertizat, el poate fi aşezat într-un loc sigur iar cei din preajmă pot să-i împiedice căderea. O dată căzut, subiectul trebuie întors în "poziţie de comă" – adică în semipronaţie – astfel încât secreţiile să poată fi drenate din gură şi să nu pătrundă în laringe. Emisiile de vomă vor fi astfel şi ele drenate. Nu este indicat a se forţa introducerea unui obiect între dinţii încleştaţi, limba este de obicei muşcată la începutul crizei, respiraţia nu este ameliorată prin deschiderea gurii, iar dinţii pot fi lezaţi. Confuzia postictală poate fi diminuată acţionând calm, explicând clar subiectului ce s-a întâmplat şi evitând chemarea salvării atunci când nu s-a produs nici o leziune.

Absenţele tipice (crizele *petit mal*)

Descrierea ce urmează trebuie legată numai de absenţele asociate cu activitatea EEG tipică de vârf undă 3c/s (fig. 4.3).

Crizele de *petit mal* debutează în copilărie, rareori acest tip de crize persistând la vârsta adultă. O absenţă tipică este foarte scurtă, ea durând numai câteva secunde. Declanşarea şi oprirea crizei sunt bruşte. Copilul se opreşte din acţiunea pe care o avea de efectuat, priveşte în gol, păleşte puţin şi poate prezenta un tremor al pleoapelor. Uneori apar mişcări corporale mai ample, cum ar fi căderea înainte a capului, şi pot apărea câteva mişcări clonice ale braţelor. Accesele pot fi provocate frecvent de hiperventilaţia de

3 minute, aceasta putând fi o metodă valabilă pentru testarea ambulatorie clinică sau EEG. Întreruperea fluxului conştienţei este foarte scurtă, copilul putând să nu-şi dea seama de crizele sale, ca de altfel uneori şi părinţii care presupun că el "visează" cu ochii deschişi.

În cursul înregistrărilor EEG, copilul poate prezenta frecvente salve scurte de activitate vârf-undă fără nici un semn clinic. Totuşi, se poate arăta prin teste psihologice de raţionament abstract că procesarea intelectuală este mai lentă în cursul descărcărilor.

Aproximativ o treime dintre copiii cu absenţe prezintă, de asemenea, convulsii tonico-clonice.

Crizele parţiale (focale)

Crizele parţiale reflectă o descărcare neuronală mai mult sau mai puţin localizată la o zonă a creierului. Percepţia interioară exactă şi manifestările exterioare depind de sediul descărcărilor. Dacă acesta se află în cortexul motor, manifestarea iniţială va fi o contracţie a muşchilor de partea opusă a corpului. Crizele parţiale motorii debutează frecvent la colţul gurii, la degetul arătător sau police, la degetul mare de la picior. Dacă descărcarea iradiază apoi pe neocortex, manifestările clinice se extind şi ele la segmentele omologe ale corpului. O criză de acest tip este denumită Jacksoniană, după numele unuia dintre neurologii care le-au descris. Debutul în zonele amintite se datorează fie faptului că un număr mare de neuroni controlează mişcările fine legate de manualitate şi de expresia facială, fie pragului lor scăzut de excitaţie, demonstrabil prin stimularea corticală directă.

Un alt tip de criză parţială asociată cu mişcarea este criza adversivă. Adversia se produce de partea opusă emisferei în care se află zona cerebrală anormală. Într-un astfel de acces ochii sunt deviaţi, urmează devierea capului şi uneori devierea întregului corp faţă de axa lui, adeseori cu ridicarea şi abducţia braţului. Focarul de origine al unui asemenea acces este situat în regiunea frontală posterioară sau, ocazional, în porţiunea posterioară a lobului temporal.

În crizele parţiale descrise, există o exprimare motorie evidentă. Alte grupuri de neuroni epileptici pot produce numai evenimente anormale subiective. De exemplu, o criză somato-senzorială poate rezulta numai în experienţa subiectivă a unei călduri sau a unei furnicături în membrele contralaterale grupului neuronal epileptogen din cortexul parietal.

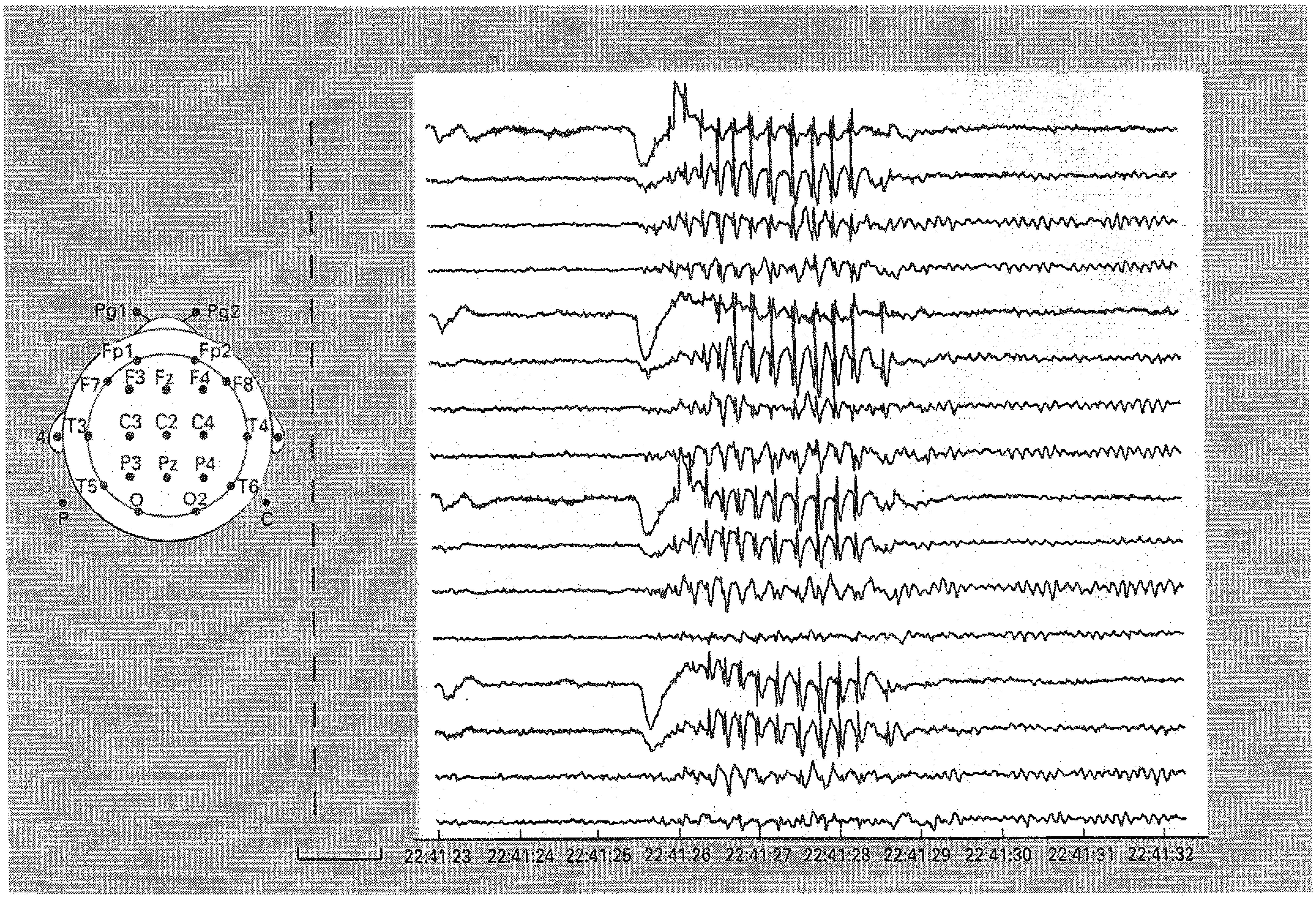


Fig. 4.3. Înregistrarea EEG a unei crize tip absenţă tipică. Primele 2,5 s ale înregistrării sunt perfect normale. Evenimentul debutează cu o deflexiune largă în jos care marchează închiderea ochilor, urmată în toate canalele de o descărcare de vârf-undă cu frecvenţă de 3c/s. Accesul se termină tot atât de brusc cum a început. (Înregistrare oferită de dr. David Fish.)

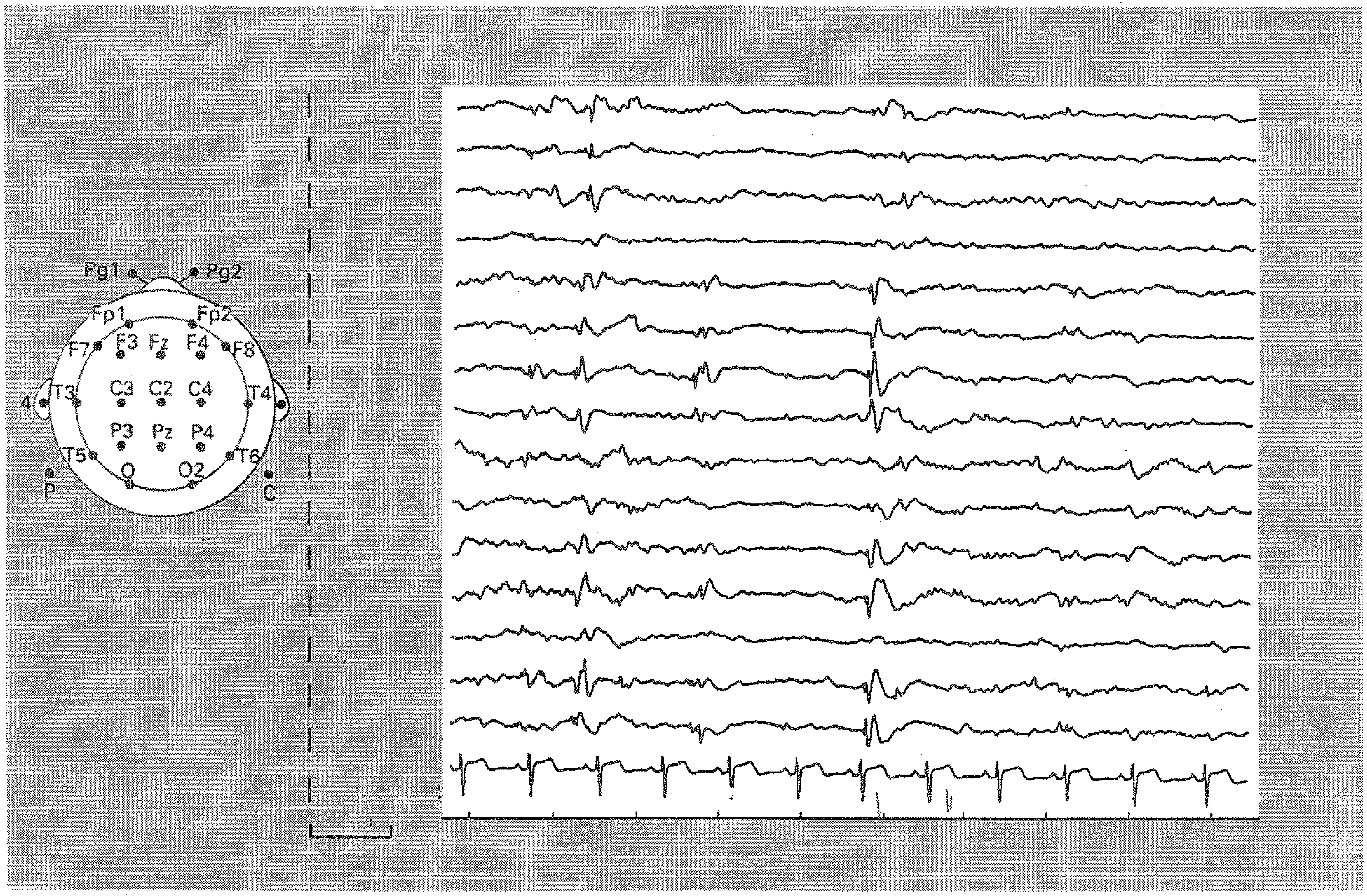


Fig. 4.4. Complexe vârf-undă lentă apărând interictal la un pacient cu crize parţiale complexe. Descărcările sunt foarte evidente în lobul temporal stâng (T_3, T_5), dar se pot vedea de asemenea descărcări independente în lobul temporal drept (T_4, T_6) (înregistrare oferită de dr. David Fish).

Totuşi, tipul de criză parţială, de departe cel mai obişnuit, este cel care apare în urma descărcării unor neuroni anormali din lobul temporal. Asemenea crize sunt denumite frecvent crize de lob temporal, dar mai recent au fost reevaluate drept crize parţiale complexe. Conform acestei clasificări, ele se consideră crize parţiale cu simptome psihice sau vegetative, ori cu simptome senzoriale aparte.

Descărcarea critică din crizele parţiale complexe se însoţeşte de alterări ale conştienţei, variind de la pierderea ei parţială de tip confuzie (pacientul nu este capabil să răspundă), până la pierderea ei completă (inaccesibilitate la conştienţa bolnavului cu amnezia evenimentelor din timpul crizei). Chiar şi în acest caz este posibil de a descoperi un comportament normal suprapus cu accesul; de exemplu, pacientul poate sta pasiv într-un scaun astfel încât îşi poate petrece accesul şezând.

Crizele parţiale originare din lobul temporal sunt adesea însoţite de comportament motor stereotip interesând zona inferioară a feţei. Mişcările de grimasare şi supt sunt foarte obişnuite: alteori poate apărea rotaţia capului şi a ochilor, atunci când descărcarea iradiază anterior. Uneori poate apărea un comportament stereotip complex de tipul dezbrăcatului sau mersului, pacientul traversând străzi cu aprecierea corectă a traficului, deşi se află în deplina confuzie provocată de acces.

Percepţiile distorsionate, care apar în cursul crizei parţiale de lob temporal, pot fi hotărâtoare pentru diagnostic. Subiectul poate raporta un sentiment de irealitate, deşi este parţial conştient de ceea ce îl înconjoară. Expresia "*déjà vu*" este folosită pentru a descrie senzaţia că tot ceea ce se petrece s-a mai petrecut cândva anterior. Expresia "*jamais vu*" este folosită pentru a descrie senzaţia că ceea ce se petrece este atât de ireal încât nu are nici o relaţie cu experienţa anterioară a subiectului. Poate să apară şi o senzaţie puternică de frică sau ameţeală, halucinaţiile olfactive şi vizuale nefiind rare. Halucinaţiile vizuale sunt uneori structurate în aşa fel încât pacientul poate raporta scene complexe analoage cu un film. De exemplu, un băiat de 12 ani mi-a spus că în timpul unei crize îi apărea un alt băiat care îi era oarecum familiar deşi nu îl cunoştea. Îl vedea pe acest băiat stând de cealaltă parte a unui duş şi băgând din când în când piciorul sub apă. Asemenea halucinaţii sunt foarte diferite de scânteierile şi scotoamele care însoţesc fenomenele migrenoase care, de obicei, provin din lobul occipital.

Un simptom frecvent care apare la debutul unei crize de lob temporal este senzaţia vagă de disconfort în abdomenul superior, ce poate fi însoţită de borborisme, disconfortul ridicîndu-se apoi la torace şi fiind urmat, pe măsură ce criza evoluează, de o senzaţie de cap plin. Vertijul poate fi un alt simptom care apare într-o criză parţială complexă de lob temporal.

Termenul de "aură" este folosit adesea pentru a descrie o senzaţie epigastrică sau o percepţie distorsionată. Trebuie totuşi remarcat faptul că aceste senzaţii sau percepţii sunt simptomele iniţiale ale accesului însuşi.

După cum s-a arătat în fig. 4.2, descărcarea din orice criză parţială poate deveni generalizată. De exemplu, o scurtă halucinaţie olfactivă poate fi simptomul iniţial care precede imediat o criză generalizată tonico-clonică. Aceasta arată că descărcarea paroxistică a fost limitată pentru scurt timp la unul sau la ambii lobi temporali înainte de a se generaliza. Pot să apară nenumărate variante de criză. De exemplu, în unele zile, pacientul poate prezenta numai crize parţiale, iar în alte zile generalizarea secundară este atât de rapidă încât nu mai pare a fi precedată de simptome premonitoare. Sunt şi pacienţi la care singura dovadă pentru debutul focal al unei crize este oferită de EEG (fig. 4.4).

Tipuri rare de criză

Absenţele atipice se pot întâlni uneori. Clinic ele pot fi identice cu absenţele tipice dar descărcările care apar pe EEG sunt diferite de descărcările tipice vârf-undă de 3 c/s ilustrate în figura 4.3. Modelul EEG al acestor crize poate fi reprezentat de apariţia unui "ritm epileptic de recrutare", iniţial rapid şi de mică amplitudine, care creşte apoi şi devine din ce în ce mai lent. O altă variantă este reprezentată de complexele vârf-undă degradate, cu o frecvenţă mai lentă decât clasica frecvenţă de 3 Hz. Asemenea absenţe variante sunt adeseori asociate cu retardarea mentală şi semne de disgenezie cerebrală, şi au un prognostic mult mai defavorabil. Aspectul este uneori cunoscut drept sindromul Lennox-Gastaut.

Uneori apar crize strict tonice. Este vorba despre o contractură tonică a tuturor membrelor sau numai a membrelor de o parte a corpului. Asemenea accese apar uneori (rar) şi în scleroza multiplă sau în unele lipidoze ale copilului.

Spasmele infantile se manifestă printr-o bruscă flexie a capului, trunchiului şi membrelor ca şi cum copilul s-ar înclina într-un salut ("salaam"). De aceea, ele sunt numite uneori crize "salaam" şi se însoţesc adeseori de oprirea dezvoltării şi de retardare mentală progresivă (sindromul West). Aspectul EEG este caracteristic şi se distinge prin apariţia unor complexe lente, neregulate, ample, de vârf-undă, repetate la intervale scurte pe fondul unor ritmuri lente de înalt voltaj. Epilepsia mioclonică este prezentată mai jos.

Tipuri diferite de epilepsii

În afară de Clasificarea Internaţională a Crizelor Epileptice, ilustrată în tabelul 4.2, există şi o Clasificare Internaţională a Epilepsiilor şi Sindroamelor Epileptice. Raţiunea acestei duble clasificări este aceea că există grupe clinice caracteristice cu evoluţie similară, chiar dacă sunt datorate unor cauze primare diferite (de exemplu, sindromul West, deja menţionat). Trebuie recunoscut totuşi că această clasificare a fost elaborată de pediatri şi că utilitatea ei în asistenţa primară este îndoielnică. Spre exemplu, din cele 594 de cazuri ale unui studiu din practica generală a epilepsiei în Marea Britanie, două treimi din cazuri a trebuit să fie atribuite unor categorii nespecifice ale clasificării. Neurologii din reţeaua pentru adulţi găsesc această clasificare complexă de puţin folos.

Relaţia dintre tipul crizelor şi tipurile de epilepsie

Figura 4.5 prezintă relaţia dintre tipul crizelor şi tipurile de epilepsie. Termenul de epilepsie "idiopatică" este folosit atunci când nu există o cauză aparentă a acceselor. Înregistrări EEG mai prelungite, folosind diferite tehnici de activare (vezi mai jos) şi în special introducerea imagisticii prin rezonanţă magnetică (RMN) au arătat că unele crize tonico-clonice considerate anterior idiopatice provin dintr-o structură lezată. Crizele parţiale sunt întotdeauna generate de o arie focalizată de anomalii structurale din creier şi, dacă ele apar, epilepsia este sigur simptomatică pentru o asemenea leziune structurală, chiar dacă ea este puţin întinsă anatomic, ca în cazul unei mici arii de atrofie a lobului temporal.

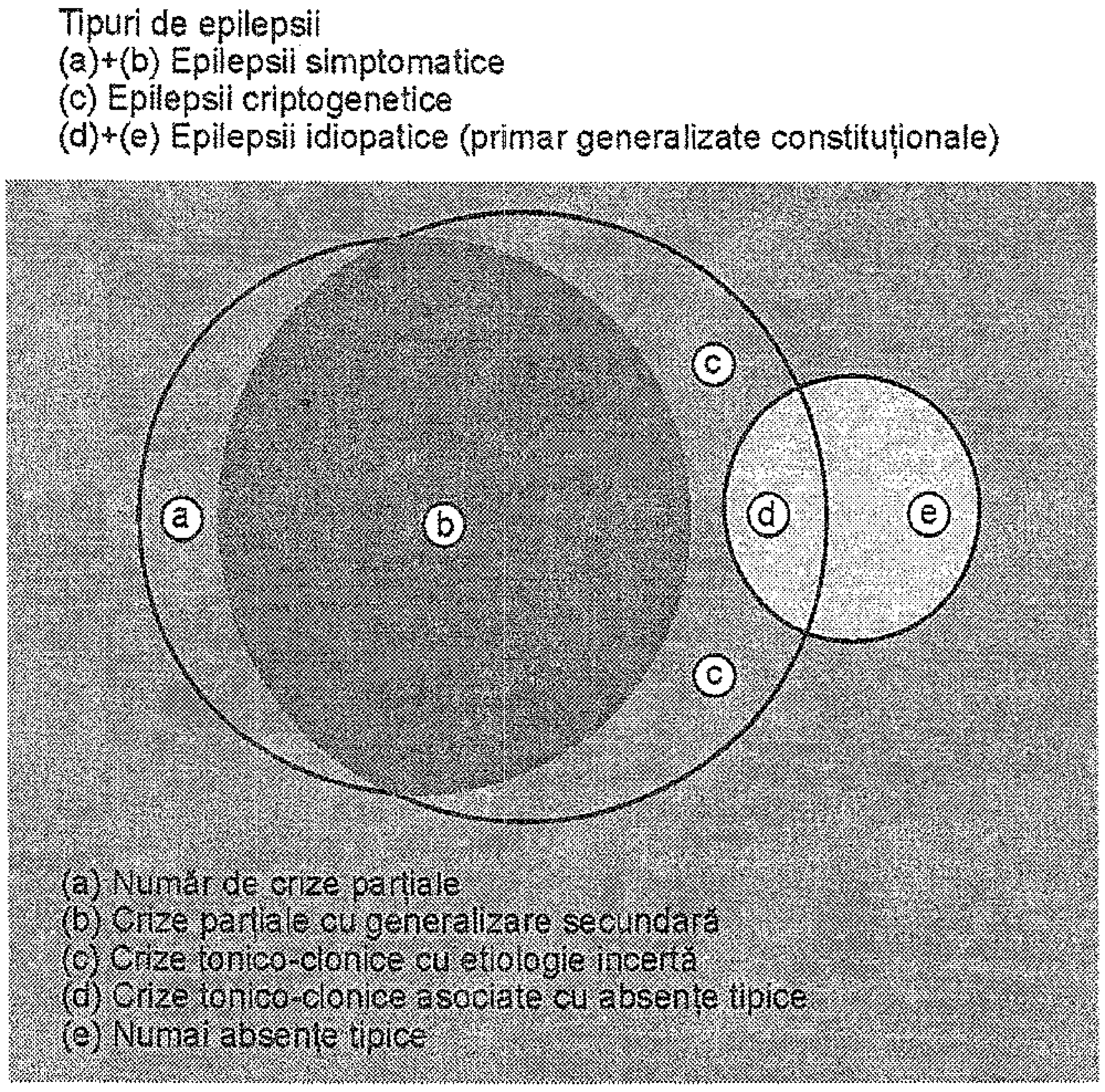


Fig. 4.5. Relaţia dintre diferitele tipuri de crize epileptice şi diferitele tipuri de epilepsie. A se vedea textul pentru explicaţii.

Există o excepţie de la această regulă. La copiii mari pot să apară unele crize parţiale sau generalizate, în care înregistrarea EEG interictală se caracterizează prin descărcări de vârfuri ample din aria Rolandică a unei emisfere. Această epilepsie "benignă" a copilăriei, însoţită de vârfuri EEG centrotemporale, nu se asociază cu nici o leziune structurală şi are un prognostic excelent. Ea nu se armonizează uşor în concepţia expusă anterior referitoare la originea crizelor şi sistematizarea epilepsiilor şi a sindroamelor epileptice.

Epilepsia idiopatică veritabilă este cunoscută acum drept epilepsie primar generalizată. În acest tip de epilepsie crizele sunt generalizate de la debut, luând fie forma unor accese tonico-clonice, fie cea de absenţe tipice, sau de accese mioclonice asociate cu absenţe. Activitatea caracteristică EEG de tip vârf-undă 3 c/s, ilustrată în fig. 4.3 este marca acestui tip de epilepsie.

Tabelul 4.3. a) **Prevalenţa (la 100 000) crizelor epileptice de diferite tipuri şi frecvenţa lor**

Tipul crizei	Accese în ultimele 6 luni	Accese în ultimii 2 ani	Fără accese timp de 2 ani sub tratament	Bolnavi cu crize în orice moment din viaţă
Absente tipice	7	7	20	240
Crize parţiale	130	150	40	2100
Crize tonico-clonice	90	160	160	1300
Orice tip de criză	170	230	100	3400

Surse: Hopkins şi Scambler (1977), Hauser şi Kurland (1975)

b) **Clasificarea tipului dominant de criză la 6 luni de la debut** (n=564; toate vârstele)

	Procentaj
Clasificabile	91,0
Neclasificabile	9,0
Crize generalizate	39,0
Absenţe	1,0
Crize mioclonice	<1,0
Crize tonico-clonice	35,0
Alte crize generalizate	2,5
Crize parţiale	52,0
Simple	3,0
Complexe	11,0
Parţiale, secundar generalizate	27,0
Parţiale mixte	12,0

Sursa: Sander, *ş.a.* (1990)

Uneori nu putem fi siguri dacă crizele generalizate tonico-clonice apar ca o epilepsie primar generalizată, în care EEG nu arată nici o descărcare intercritică sau dacă, alternativ, crizele tonico-clonice se generalizează foarte rapid de la un focar clinic silenţios. Asemenea cazuri "criptogenice" nu ar trebui numite idiopatice.

Tabelul 4.3 prezintă prevalenţa crizelor de diferite tipuri şi cu diferite grade de activitate. Datele derivă din analiza cazurilor primare descoperite în studiul unor comunităţi. Proporţia crizelor parţiale sau cu debut parţial este mare. În studiul lui Hopkins şi Scambler (1977), 56% dintre pacienţii epileptici avuseseră cândva crize parţiale, iar în 12% din cazuri exista un debut parţial al acceselor sau dovada EEG a unui debut focal al crizelor generalizate tonico-clonice. De aceea, chiar fără a beneficia de aportul studiilor imagistice, există dovezi clare pentru originea structurală a atacurilor în aproape 70% din cazuri. În Studiul Naţional Englez al Practicienilor Generalişti, 52% dintre pacienţii trataţi au avut crize parţiale sau cu debut parţial în primele 6 luni ale bolii. Pe un lot de adulţi, epilepsia idiopatică pură, aşa cum a fost definită, a fost neobişnuită. Experienţa generală arată că, în viaţa adultă, imagistica prin rezonanţă magnetică arată frecvent existenţa unor anomalii structurale minore. Chiar dacă investigaţia se restrânge la copiii de vârstă şcolară, numai 12% prezintă absenţe tipice (*petit mal*) şi o proporţie încă mai mică crize parţiale benigne, cum s-au descris anterior.

Cauzele epilepsiei

Ereditatea

Există multe dovezi că factorii genetici sunt importanţi în etiologia unor forme de epilepsie. Formele ereditare de epilepsie ar reprezenta aproximativ 20% din toate epilepsiile. Este necesar să distingem acele condiţii în care crizele de epilepsie recurente reprezintă doar o componentă a unui fenotip mai complex, de acelea în care ele reprezintă un fenomen izolat. Primele sunt tulburări datorate unei singure gene care se supun unui model mendelian de ereditate, iar ultimele, aproape toate, se supun unui model complex nemendelian, indicând acţiunea mai multor gene şi a unor factori ambientali.

Se cunosc peste 120 de anomalii mendeliene în care epilepsia apare la pacienţi ca o componentă a fenotipului. Ele includ erori înnăscute ale metabolismului aminoacizilor, afecţiuni neurocutane de tipul neurofibromatozei şi sclerozei tuberoase şi unele afecţiuni neurodegenerative cu aspect progresiv precum ceroid-lipofuscinozele şi maladia Unverricht-Lundborg sau mioclonusul baltic. Cel puţin două boli mitocondriale, o formă particulară de epilepsie mioclonică şi encefalomiopatia mitocondială cu sindrom de acidoză lactică, sunt complicate de epilepsie. În unele din aceste condiţii, gena mutantă şi produsul ei se cunosc, iar fiziopatologia crizelor generalizate este cel puţin parţial înţeleasă. Asemenea tulburări mendeliene implică per total o mică fracţiune, poate 1% din numărul bolnavilor de epilepsie familială.

Majoritatea sindroamelor epileptice cu crize recurente care apar la indivizi neurologic şi cognitiv intacţi, deşi prezintă agregare familială, au un model "complex" de transmitere. Unele dificultăţi specifice epilepsiei au compromis încercările de a discerne mecanismele de transmitere în studiile de segregare genetică în cadrul familiilor cu epileptici. Chiar dacă putem defini tipurile de criză, realitatea clinică poate sfida sistematizarea în fenotipuri particulare a epilepsiei. Penetranţa depinzând de vârstă face ca diagnosticul să fie nesigur la indivizii mai în vârstă, iar relaţia dintre anomaliile EEG şi epilepsie rămâne, de asemenea, controversată, deşi aceste anomalii sunt în unele cazuri un indicator biologic al maladiei.

Totuşi, studiul fenotipului a oferit dovezi suficiente pentru etiologia genetică în câteva tipuri de epilepsie. Acestea includ epilepsiile idiopatice generalizate cum ar fi epilepsia juvenilă mioclonică, epilepsiile cu crize de tip absenţe şi epilepsiile parţiale idiopatice, în particular epilepsia infantilă benignă cu vârfuri centrotemporale. Factorii genetici sunt, de asemenea, importanţi în apariţia convulsiilor febrile, deşi unii autori nu clasifică aceste convulsii printre epilepsii. Un sindrom epileptic □ convulsiile familiale neonatale benigne □ prezintă un model mendelian de transmitere, segregarea făcându-se în modul autosomal dominant.

Revoluţia în metodologia geneticii moleculare a oferit noi tipuri de abordare în investigaţia bolilor ereditare, inclusiv a epilepsiei. Ele permit înţelegerea bazei genetice a epilepsiei la nivel molecular. Există două strategii generale pentru aplicarea acestor tehnici la studiul epilepsiilor: clonarea poziţională şi analiza genelor responsabile.

Clonarea poziţională începe cu stabilirea unor hărţi ale localizării genelor bolii prin analiza asocierii genelor (linkage). Regiunea genomului care conţine gena maladiei este tot mai îngustată iar tehnicile de clonare moleculară se folosesc pentru a identifica gena însăşi. Două gene epileptice au fost deja identificate folosind analiza menţionată: gena convulsiilor neonatale familiale benigne pe cromozomul 20 şi gena epilepsiei mioclonice progresive Unverricht-Lundborg pe cromozomul 21. Ambele sunt boli cu transmisie mendeliană şi asocierea genelor cu indicatori specifici este fără echivoc. Transmisiile nemendeliene – mai comune – sunt mai dificil de abordat prin această metodologie. Una dintre acestea, epilepsia mioclonică juvenilă, a făcut obiectul unor studii de genetică, dar observaţiile existente sunt contradictorii. Două studii au adus dovezi în favoarea existenţei unei gene (denumite EJMI) predispunând la apariţia epilepsiei mioclonice juvenile, situată în regiunea HLA a cromozomului 6 p, dar al treilea nu a putut identifica prezenţa acestei gene.

Genele "candidate" la inducerea epilepsiei sunt acelea care codifică proteinele, mediind unele funcţii care, atunci când sunt tulburate, duc la exagerarea sincroniei neuronale şi la crize convulsive clinice, inclusiv acelea mediind inhibiţia neuronală, inactivarea neurotransmiţătorilor excitatori şi transportul ionic prin membranele excitabile. Genele care codează transportul prin canalele de potasiu, ale căror mutaţii produc apariţia unui fenotip asemănător celui epileptic, reprezintă un important grup "candidat". Metodele existente permit o evidenţiere rapidă a mutaţiilor acestor gene la indivizii afectaţi. Genomul mitocondrial (ADN*mt*), cu rolul său esenţial în generarea energiei în sistemul nervos central, este o altă genă "candidată", şi unele mutaţii punctuale ale ADN*mt* au fost identificate drept cauza unei forme particulare a epilepsiei mioclonice şi a encefalomiopatiei mitocondriale cu sindrom de acidoză lactică.

Studiile extinse ale geneticii epilepsiei la om, efectuate în ultimii 50 de ani, au stabilit în mod clar contribuţia etiologică a factorilor genetici. Aplicarea unor noi tehnici de genetică moleculară poate permite înţelegerea factorilor genetici la nivel molecular: genele implicate, harta localizării lor, proteinele pe care le încodează, mutaţiile care tulbură funcţia lor pot fi acum elucidate. Noi metode de diagnostic, bazate pe studiul AND, pot deveni funcţionale şi astfel pot apărea abordări terapeutice cu desăvârşire noi, bazate pe metode de manipulare sau de prevenire a exprimării genei mutante.

Traumatismul

Leziunile craniene penetrante precum cele produse de schije sau de glonţ în timp de război sunt o cauză potenţială de epilepsie. Totuşi, în activitatea civilă, majoritatea traumatismelor cranio-cerebrale sunt produse de accidentele traficului rutier şi de accidentele industriale şi pot rezulta într-o leziune produsă de structuri osoase craniene prin decelerarea creierului, fără o penetrare a craniului însuşi. Leziunile cranio-cerebrale sunt una din cauzele cele mai frecvente de internare în serviciile de urgenţă după accidente, dar foarte puţine duc la dezvoltarea ulterioară a epilepsiei.

W.B.Jennett s-a străduit să identifice acei factori legaţi de traumatismul cranio-cerebral care sunt capabili să se asocieze cu dezvoltarea epilepsiei. În general, traumatismele cranio-cerebrale care se însoţesc de o amnezie posttraumatică îndelungată (perioadă în care pacientul, chiar conştient, cu un comportament normal, nu poate reţine evenimentele recente) pot fi urmate de tulburări ale funcţiilor cognitive şi ale memoriei, dar nu neapărat de dezvoltarea epilepsiei, dacă nu s-a produs o leziune corticală printr-o fractură cu înfundare sau printr-o hemoragie.

Un alt factor pe care Jennett l-a considerat de o mare importanţă este apariţia unei crize convulsive în prima săptămână după un traumatism cranian. Este posibil ca o asemenea criză timpurie să indice un prag convulsivant scăzut ereditar. Ea s-a dovedit un potenţial predictor al epilepsiei posttraumatice tardive, după cum se arată în diagrama din fig. 4.6 care listează incidenţa epilepsiei (la diferite perioade de urmărire) în cazurile de fractură craniană cu înfundare în diverse combinaţii. Aproximativ 70% din cei care dezvoltă o epilepsie posttraumatică tardivă prezintă prima lor astfel de criză în primii doi ani de la traumatism. Din nefericire, s-a arătat că tratamentul profilactic anticonvulsivant nu influenţează incidenţa epilepsiei posttraumatice tardive.

Disgenezia cerebrală

Există, desigur, şi alte leziuni cerebrale decât cele produse de accidentele rutiere sau industriale. Paraliziile şi epilepsia sunt frecvent asociate. Tradiţional, şi încă acceptat de mulţi jurişti, leziunile cerebrale neonatale se datoresc unei proaste asistenţe obstetricale. Totuşi, studiile epidemiologice au arătat că factorii prenatali de disgenezie cerebrală sunt responsabili în majoritatea cazurilor de apariţia paraliziei nou-născutului (*cerebral palsy*). În cazul retardării mentale, fără paralizie evidentă, prevalenţa epilepsiei creşte progresiv cu gradul retardului. La cei cu dificultăţi severe de învăţare (IQ<50), incidenţa cumulativă a epilepsiei este de cel puţin 30%. Atât convulsiile cât şi retardarea sunt manifestări ale unei disfuncţii cerebrale subiacente, datorate fie unor anomalii de metabolism, cum ar fi lipoidozele sau distrofiile metacromatice, fie condiţiilor displastice ale creierului în care migrarea neuronală embrionară este tulburată, ducând la arii de displazie corticală, heterotopii sau scleroză tuberoasă. Sindromul Sturge-Weber şi malformaţiile arteriovenoase de diferite tipuri sunt, de asemenea, asociate evident cu epilepsia.

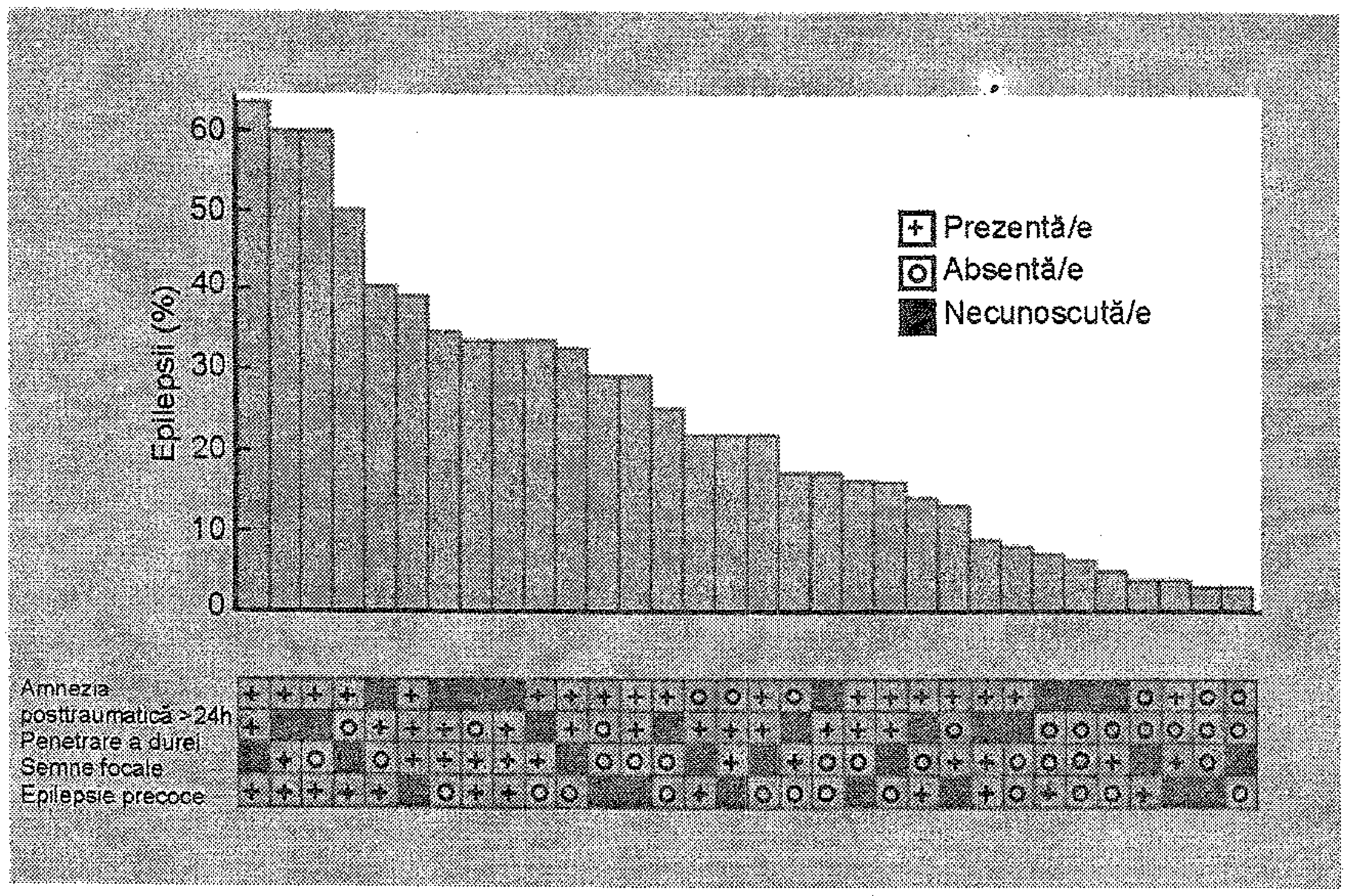


Fig. 4.6. Incidenţa epilepsiei tardive după fractura complicată cu înfundare a craniului, când trei din patru factori au fost cunoscuţi (Reprodus după Jennett, 1975).

Tumorile

Tratatele mai vechi de medicină susţin necesitatea unei investigaţii intensive a pacienţilor suferind de o epilepsie "cu debut tardiv". Supoziţia este că epilepsia cu debut tardiv este neobişnuită şi frecvent datorată unei tumori care nu trebuie neglijată. Totuşi, astăzi este cunoscut şi demonstrat, în fig. 4.1, că incidenţa în funcţie de vârstă a epilepsiei este oarecum egală între 10 şi 59 de ani, crescând brusc după aceea. Cauza creşterii bruşte a incidenţei la vârste înaintate este creşterea proporţiei de pacienţi cu crize datorate degenerărilor neuronale şi bolii cerebrovasculare. Tumorile joacă, comparativ, un rol relativ mic (tabelul 4.4). Totuşi, procentajul cazurilor în care tumorile determină epilepsia creşte cu vârsta, atingând 19% între 50 şi 59 de ani în Marea Britanie. În practică, a ignora o tumoare cerebrală primară nu este chiar atât de devastator, cum cred majoritatea non-neurologilor. Multe tumori cerebrale sunt metastatice, provenind de obicei de la bronhii, torace, deci o manifestare a diseminării unei boli maligne în care tratamentul este în mare ineficient, chiar dacă se face diagnosticul timpuriu al diseminării. Mai mult, rezultatul extirpării chirurgicale sau iradierii astrocitoamelor maligne este dezamăgitor, şi în multe cazuri neurologul va opina împotriva operaţiei radicale, chiar dacă a fost demonstrat clar că epilepsia este datorată tumorii. Tumorile epileptogene benigne, cum ar fi meningioamele, constituie mai puţin de 5% din toate formaţiunile intracerebrale înlocuitoare de spaţiu. Introducerea imagisticii prin RMN şi implicarea vastă a chirurgiei în tratamentul epilepsiei intratabile au arătat că mici arii de disgenezie focală (hamartomul) pot fi responsabile de apariţia unor crize. Distincţia dintre o "tumoare" şi un "hamartom" este uneori extrem de dificilă.

***Tabelul 4.4.* Cauzele epilepsiei identificate în două studii**

Cauze	Studiul 1, %	Studiul 2, %
Cauze perinatale/congenitale	8,0	n.i.
Traumatism cranian postoperator	5,5	3
Infecţioasă	2,5	2
Vasculară	10,9	15
Tumorală	4,1	6
Alcool		7
Alte cauze, de exemplu Alzheimer	3,5	6
Total	34,5	39
Idiopatice/criptogenetice	65,5	61

Studiul 1, Hauser ş.a. (1993); Rochester, Minnesota
Studiul 2, Sander ş.a. (1990), 564 cazuri.
n.i.= non-informaţii

Bolile infecţioase

Meningita bacteriană poate produce cicatrice la nivelul scoarţei cerebrale, determinând dezvoltarea ulterioară a unor crize. Infecţiile bacteriene acute sub formă de abces cerebral pot, de asemenea, genera crize epileptice. Chiar dacă abcesul este drenat şi vindecat, cicatricea glială restantă se poate asocia ulterior cu apariţia unor crize. De aceea, abcesele cerebrale sunt adeseori excizate după drenaj.

Encefalita virală poate induce crize în faza acută şi crize ulterioare după ce infecţia iniţială a trecut. În Anglia, cauza cea mai frecventă a unor asemenea encefalite este virusul herpex simplex. Infecţia virală persistentă după infecţia iniţială poate fi, de asemenea, însoţită de accese convulsive generalizate şi de mioclonii.

Chisturile echinococozei, cisticercoza, toxocaroza şi toxoplasmoza sunt, în Marea Britanie, cauze mai rare de crize, deşi unii consideră că larga contaminare a locurilor de joacă pentru copii cu *Toxocara canis* este o cauză importantă de epilepsie în copilărie. Infestările parazitare, îndeosebi cisticercoza, sunt cauze comune de epilepsie în ţările lumii a treia.

Bolile degenerative

După cum s-a arătat, incidenţa crizelor creşte la vârsta înaintată. Ele apar în boala Alzheimer, deşi în mod obişnuit sunt umbrite de deteriorarea socială şi intelectuală a indivizilor.

Bolile vasculare

Crizele epileptice pot apărea după infarctele embolice. De exemplu, în boala mitrală, embolii cerebrali pot proveni din formarea de trombi în atriul stâng. După protezarea valvei mitrale, embolii cerebrali pot proveni de la formarea unor trombi pe noua valvă. Crizele pot fi, de asemenea, induse de emboli consecutivi unui infarct miocardic, de emboli ateromatoşi asociaţi cu o afecţiune carotidiană sau de emboli septici în endocardita bacteriană subacută. Ocazional, o anoxie cerebrală difuză ca aceea din stopul cardiac tranzitor poate avea ca rezultat o epilepsie consecutivă.

Studiile de imagistică arată un considerabil exces de infarcte în creierul acelora suferind de o epilepsie tardivă (faţă de imaginile de la loturile simetrice de control). Aceste infarcte sunt adeseori lacune situate profund, uneori clinic silenţioase. Lacunele profunde pot să nu fie ele însele cauza acceselor ci să reprezinte numai semnalul unei boli vasculare extinse.

Alcoolul

Abuzul cronic de alcool poate duce la apariţia de convulsii care continuă chiar şi după ce subiectul nu mai bea. Accesele apar uneori în intoxicaţia acută şi adeseori după sevrajul alcoolic ca parte a sindromului de delirum tremens.

Crizele simptomatice acute

În afara exemplului intoxicaţiei acute alcoolice, este bine cunoscut că anumite droguri pot precipita crizele. Drogurile de uz comun frecvent incriminate includ fenotiazinele, antidepresivele triciclice, lignocaina, penicilina şi izoniazida. Alte cauze metabolice ale crizelor includ hipoglicemia, adeseori indusă de administrarea de insulină, hipocalcemia, îndeosebi la nou-născuţi, şi uremia. Hiperglicemia este uneori cauza unor crize parţiale. Sevrajul barbituric, benzodiazepinic şi mai ales alcoolic se poate asocia cu apariţia de crize.

Alte crize simptomatice acute apar ca rezultat al unei boli cerebrale acute precum meningita sau encefalita prin herpes simplex.

Proporţia cazurilor de epilepsie datorate unor cauze diverse

Tabelul 4.4 prezintă cauzele crizelor convulsive identificate în două studii. De notat că o cauză identificabilă poate fi descoperită numai în 34–39% din cazuri. Nu există încă un studiu

în care fiecare subiect să aibă o investigaţie prin rezonanţă magnetică, dar este probabil că proporţia cazurilor cu etiologie identificabilă ar creşte într-un asemenea studiu. Studiile ilustrate în tabelul 4.4 provin din ţări dezvoltate. În ţări mai puţin dezvoltate proporţia cazurilor de epilepsie asociate cu cauze infecţioase, precum tuberculoza şi cisticercoza, ar putea fi mai mare.

Factori declanşatori

Deosebite de cauzele care produc o tendinţă constantă la apariţia crizelor, există şi cauze care precipită crizele. De exemplu, mulţi bolnavi de epilepsie spun că ei fac mai multe crize când sunt enervaţi sau îngrijoraţi; alţii, în special cei cu crize complexe, fac mai multe crize când sunt relaxaţi, sau când atenţia nu le este concentrată pe nici o sarcină. Alţi factori precipitanţi sunt reprezentaţi de alcool şi droguri, după cum s-a menţionat mai sus sau de lipsa de somn şi boli intercurente. Toţi aceşti factori se pot dovedi foarte "personali". Astfel, dacă lipsa de somn poate precipita crizele la un copil, aceasta nu este valabil la orice copil iar apariţia unor crize în urma unor evenimente zilnice nu trebuie să ducă la măsuri de hiperprotecţie.

Deşi deprivarea de somn poate precipita crizele a doua zi, somnolenţa şi somnul pot permite, de asemenea, " scăparea" de sub control a crizelor. Somnolenţa este un activator atât de puternic al descărcărilor anormale EEG încât electroencefalografiştii încurajează adeseori subiecţii la somn în cursul înregistrării. La unii epileptici, apariţia crizelor este practic limitată la orele de somn. Totuşi, o urmărire a bolnavilor cu crize nocturne de *grand mal* a arătat că aproximativ o treime dintre aceştia au cel puţin o criză diurnă în următorii 5 ani.

La unii subiecţi, factorii precipitanţi pentru crize sunt atât de puternici şi de stereotipi încât pot induce o aşa-numită epilepsie reflexă. Multe asemenea cazuri fac parte dintre curiozităţile medicinei; de exemplu, bolnavul care făcea crizele numai când auzea clopotele de la biserică, sau la citit, sau la privirea unui desen ori a unui pavaj. Se poate presupune că percepţia unor asemenea stimuli externi determină un model particular de descărcare neuronală □ acesta fiind probabil în parte mecanismul prin care noi recunoaştem tonuri, cuvinte, simboluri. Se poate imagina că acest set particular de descărcări neuronale poate acţiona la indivizi susceptibili ca o placă turnantă specifică, ca o cheie în broască ce eliberează descărcarea.

Cel mai obişnuit tip de epilepsie reflexă este epilepsia la televizor. Aceasta nu este legată de nici o defecţiune a aparatului, crizele fiind declanşate la copiii susceptibili chiar la baleiajul normal al tubului. Riscul creşte când ecranul ocupă o parte mare din câmpul vizual, deci atunci când ecranul este mare sau copilul stă aproape de ecran. S-a arătat că privitul ecranului cu un singur ochi previne apariţia acestor crize.

Diagnosticul diferenţial al crizelor epileptice

Reprezintă o parte esenţială a efortului neurologului care tratează boala. Înaintea începerii tratamentului el trebuie să se asigure că simptomele bolnavului se datorează într-adevăr descărcării paroxistice a neuronilor cerebrali. Ce alte posibilităţi trebuie luate în considerare?

Sincopa vasovagală
(vezi subcapitolul 4.2)

Sincopa vasovagală se deosebeşte de o criză epileptică prin circumstanţele în care apar fenomenele. Sincopa vasovagală nu apare niciodată în pat sau în poziţie orizontală.

Pierderea de cunoştinţă care apare în trenurile încărcate, în staţiile de autobuz, în adunările şcolare, trebuie întotdeauna suspectate de a fi sincopală înainte de proba contrarie. Acestea sunt circumstanţe în care mulţi dintre noi ne simţim rău şi pot duce la pierderi de conştienţă, în special la adolescenţi.

Simptomele ce apar înaintea pierderii conştienţei pot ajuta la găsirea diagnosticului corect. Unul-două minute înainte de leşin subiectul va resimţi greaţă, frig, vederea se va împăienjeni datorită hipoperfuziei retiniene. O senzaţie că vocile pe care subiectul le aude sunt îndepărtate apare adesea înaintea sincopei, deşi asemenea tulburări de conştienţă pot apărea uneori şi în crizele parţiale complexe.

Dacă sincopa este profundă, hipoperfuzia cerebrală poate determina câteva spasme şi chiar incontinenţă. Înregistrările EEG în timpul acestor evenimente nu arată descărcări paroxistice ci grupări ample de unde lente. Deosebirea unei asemenea " crize anoxice" de epilepsie este importantă.

Sincopa la micţiune poate fi diagnosticată prin conjunctura caracteristică. Ea apare când un subiect se dă jos din pat noaptea pentru a urina şi de obicei imediat după efectuarea actului. S-a arătat că în acel moment apare o cădere posturală a presiunii sanguine, iar instalarea micţiunii produce un reflex de vasodilatare în membrele inferioare.

Sincopa cardiacă
(vezi subcapitolul 4.2)

Scăderea debitului cardiac datorită bradicardiei sau tahicardiei paroxistice poate duce la tulburări de conştienţă cu simptome similare sincopei vazovagale, dar în condiţii în care ultima e improbabilă, cum ar fi cititul liniştit în fotoliu. Efortul la un pacient cu stenoză aortică severă poate induce de asemenea o sincopă. Distincţia între asemenea cazuri şi criza epileptică poate fi dificilă, în special dacă nimeni nu examinează pulsul subiectului în cursul atacului. Monitorizarea poate detecta tulburări tranzitorii ale ritmului cardiac, cu sau fără tulburări neurologice asociate.

Frecvenţa cu care asemenea cazuri sunt diagnosticate depinde de performanţa clinicii în care se efectuează examenul, o serie de investigaţii arătând că aproximativ o cincime din tulburările tranzitorii de conştienţă se datorează tulburărilor de ritm cardiac.

Atacurile ischemice tranzitorii

Sunt constituite din tulburări focale ale funcţiilor neurologice, de obicei deficite neurologice tranzitorii cu o tulburare redusă a nivelului de conştienţă. Nu induc mişcări clonice.

Migrena
(vezi capitolul 11)

Migrena este un alt tip de tulburare tranzitorie a funcţiei cerebrale în care fenomenele "pozitive" (productive) de tipul halucinaţiilor predomină. Totuşi, asemenea halucinaţii sunt

aproape întotdeauna slab organizate, mai degrabă scintilaţii decât halucinaţii vizuale structurate ca în cazul crizelor parţial complexe. Dacă aria depresiei corticale se extinde anterior, simptomatologia se apropie de aceea a unui atac ischemic tranzitor, cu slăbiciune musculară, parestezii sau tulburări ale funcţiei limbajului.

Narcolepsia şi cataplexia

Relaţia acestor stări cu epilepsia este încă obscură, dar diagnosticul este rareori ratat dacă sunt luate în considerare. Un episod narcoleptic este de obicei precedat de o nevoie irepresibilă de somn, chiar şi de scurtă durată, împotriva căruia bolnavul încearcă să lupte. Acest simptom nu apare în nici un tip de epilepsie.

Asocierea narcolepsiei cu cataplexia – brusca dispariţie a tonusului muscular precipitată de furie sau râs – este atât de caracteristică încât nu lasă îndoieli asupra diagnosticului. Este, de asemenea, necesară căutarea altor simptome asociate precum paralizia de somn sau halucinaţiile hipnagogice.

Atacurile de cădere

Atacurile de cădere nu sunt rare la femeile de vârstă mijlocie. Ele relatează că în timpul mersului cad brusc în genunchi, fără nici o tulburare a conştienţei. Nu există nici o aură a evenimentului, şi ele pot să se ridice imediat ce recuperează deficitul. Deşi multe tratate sugerează ischemia vertebrobazilară drept cauză a acestor episoade, distribuţia pe grupe de vârstă şi sex a acestor cazuri este atât de diferită de cea în care apare boala arterială încât este greu de crezut că acesta este într-adevăr un factor important. Oricare ar fi cauza lor, atacurile dispar de obicei după 1–2 ani, şi este clar că nu au nici un raport cu epilepsia.

Coşmarurile

Coşmarurile nocturne la copii pot fi uneori confundate cu atacurile epileptice. Ele afectează copii în vârstă de 6□8 ani, care se trezesc brusc din somn ţipând, cu ochii larg deschişi, imposibil de consolat. Dimineaţa ei uită episodul din noaptea precedentă. Coşmarurile pot să apară în egală măsură la copii cu dificultăţi familiale sau şcolare. Din fericire ele dispar de asemenea repede, şi o dată luate în considerare diagnosticul este uşor.

Atacurile apneice

Crizele de apnee afectează copiii mult mai mici, între 1 şi 2 ani. Anamneza tipică arată un copil care a suferit un traumatism psihic minor sau o stare conflictuală ce l-a făcut furios sau speriat. El ţipă cu vigoare o dată, de două ori, apoi respiraţia se blochează la sfârşitul unei expiraţii. După câteva secunde se cianozează şi îşi pierde conştienţa. Pot să apară una sau două tresăriri, după care copilul îşi reia respiraţia normală şi conştienţa. Asocierea cu frustrarea, furia sau o traumă bruscă este indicatorul cel mai util pentru un diagnostic corect. Şi asemenea atacuri încetează spontan, fără tratament.

Ticuri, mişcări rituale

Acestea încep de obicei la vârsta de 7–8 ani şi afectează mai ales porţiunea superioară a feţei, sunt bilaterale şi nu se însoţesc de tulburări ale conştienţei. Deşi copilul prezintă asemenea mişcări cu caracter convulsiv, ele pot fi controlate, cel puţin pentru un interval scurt, la ordin. Uneori copiii prezintă mişcări repetitive de legănare a trunchiului, care sunt considerate masturbatoare.

Vertijul

Vertijul, îndeosebi cel puternic care poate apărea într-o criză de tip Menière, poate fi confundat cu epilepsia. Este adevărat că vertijul poate reprezenta uneori un simptom iniţial al unei crize de lob temporal, dar în cele mai multe cazuri este vorba despre o disfuncţie periferică, labirintică.

Hiperventilaţia

Anxietatea sau stresul pot cauza, în special la adolescente, hiperventilaţie şi alcaloză respiratorie, scăderea fracţiunii calciului ionic, contracţia tetanică a mâinilor şi înceţoşarea conştienţei. Asemenea simptome dispar rapid dacă subiectul îşi reinspiră aerul expirat într-o pungă de polietilenă.

Crizele simulate

Crizele simulate sunt adeseori o problemă în diagnosticul diferenţial, îndeosebi la subiecţii care au şi crize autentice. Accesele simulate pot fi folosite de subiecţi pentru a atrage atenţia sau uneori de fraţi sau prieteni ai copiilor cu epilepsie. Poate fi surprinzător de dificil de a distinge accesele adevărate de cele simulate. Cel mai bun ghid este faptul că simulantul tinde să exagereze manifestările accesului şi acela că accesele apar mai ales în prezenţa unor observatori. Alte simptome precum traumatismele, muşcarea limbii şi incontinenţa pot fi, de asemenea, simulate. După o criză reală, timp de 20 de minute poate fi găsită o creştere de 4–5 ori a nivelului seric al prolactinei, nivelul revenind la normal în decurs de 24 de ore. Nivelul seric crescut al prolactinei poate fi găsit după criza tonico-clonică sau criza parţial complexă, dar nu după accesele simulate sau după crizele parţiale (focale) altele decât cele de lob temporal.

Investigaţia crizelor epileptice

O dată diagnosticul clinic al crizelor stabilit, este raţional să ne întrebăm dacă mai sunt necesare alte investigaţii. Există trei raţiuni principale pentru asemenea teste:

1) pentru a creşte certitudinea diagnosticului de criză;

2) pentru a stabili tipul crizelor, care este important când se va hotărî tratamentul;

3) pentru a elucida cauza acceselor, când tratamentul acesteia este posibil.

Acestea sunt cele trei motive absolut diferite pentru investigaţiile paraclinice. Să luăm exemplul unui bărbat de 35 de ani care face prima criză la aproximativ 7 luni de la un traumatism craniocerebral major. În acest caz EEG-ul său este aproape sigur anormal, iar înregistrarea nu va ajuta nici diagnosticul cauzei, nici tratamentul ulterior. EEG este totuşi util pentru a diferenţia diferitele tipuri de criză. Uneori pot să apară confuzii între tulburările de conştienţă din absenţele tipice şi cele din crizele parţiale complexe. Examinate concomitent cu ajutorul EEG (în care descărcarea de tip vârf-undă apare numai în primul caz), poate să facă distincţia clară între cele două tipuri de criză. Aceasta are

valoare nu numai pentru alegerea terapiei corecte (vezi mai jos) dar şi pentru prognostic.

Înregistrările prezentate în fig. 4.3 şi 4.4 arată anomalii indubitabile. Marea majoritate a înregistrărilor arată însă modificări mult mai greu de interpretat. Există pericolul unei superinterpretări, când asimetrii minore ale ritmului EEG temporal sunt considerate a avea valoare diagnostică. Trebuie clar înţeles că EEG nici nu confirmă nici nu infirmă diagnosticul de epilepsie. Înregistrarea poate fi normală la unii bolnavi cu epilepsie sigură. Alteori, medicul poate pune diagnosticul de epilepsie pe anomalii marginale ale EEG. Dacă înregistrarea prezintă o activitate paroxistică clară, atunci ea aduce un aport considerabil la diagnostic. Dacă înregistrarea demonstrează numai un uşor exces de unde lente, şi raportul spune că înregistrarea este "compatibilă cu epilepsia", nu se adaugă nici un element suplimentar în elucidarea diagnosticului.

Efectuarea de înregistrări în serie este rareori indicată. Ameliorarea controlului acceselor nu se însoţeşte întotdeauna de o îmbunătăţire a activităţii EEG. Pe de altă parte, anomaliile EEG la adulţi nu s-au dovedit un semnal sigur pentru reapariţia crizelor sau pentru stoparea terapiei anticonvulsivante, deşi la copii recăderea este mai sigură dacă persistă anomalii EEG la oprirea administrării anticonvulsivantelor.

Oricare i-ar fi limitele, EEG este singura metodă disponibilă pentru a înregistra funcţia creierului. Studiile folosind izotopii radioactivi generaţi de ciclotron (tomografia prin emisie de pozitroni-PET scanning) prezintă un mare interes deoarece pot oferi imagini şi măsurători directe ale tulburărilor metabolismului cerebral în diferite arii. Datorită necesităţii unui ciclotron, tehnica este mai rar disponibilă, metoda fiind restrânsă practic la un număr de centre de cercetare.

În unele centre, tehnica s-a dovedit utilă pentru localizarea focarelor epileptice înainte de intervenţia operatorie; focarul este de obicei hipermetabolizant în cursul crizelor şi hipometabolic în perioada interictală. Mai accesibilă este tomografia computerizată prin emisie de fotoni (SPECT scanning), care reflectă în mare variaţiile geografice ale fluxului sanguin; şi prin această metodă se pot identifica ariile hipometabolice.

În prezent, imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) este cea mai bună metodă pentru a detecta anomaliile structurilor cerebrale. Pe măsură ce scannerele sunt tot mai accesibile, devine dificil de decis care pacienţi trebuie tomografiaţi şi care nu. În mod clar, orice pacient cu crize instalate recent şi simptomatologie neurologică necesită o tomografie,deoarece crizele pot reprezenta o manifestare a unei anomalii structurale. De asemenea, un pacient ale cărui crize par greu de controlat, sau ale cărui crize îşi schimbă brusc aspectul, merită o tomografie. După cum am menţionat, o mare parte dintre bolnavii de epilepsie prezintă crize datorate unei anomalii structurale a creierului.

RMN este desigur accesibilă numai în ţările dezvoltate. Tomografia computerizată (CT) este mai accesibilă şi poate arăta multe cauze organice ale epilepsiei – tumori, infarcte etc. Totuşi, sensibilitatea RMN în detectarea leziunilor mici este atât de copleşitoare încât nu există nici o justificare pentru preferarea CT, atunci când ambele tehnici sunt disponibile. Aceasta mai ales pentru investigarea crizelor parţial complexe de lob temporal, unde CT produce confuzii prin efecte de volum parţial, unii pixeli conţinând mixturi de informaţie de la creier şi os (din fosa mijlocie) sau de la creier şi lichidul cefalorahidian.

Alte tipuri de examinare radiologică mai sunt încă ocazional folosite în unele centre dar par astăzi realmente irelevante. Radiografiile de craniu nu pot oferi mare lucru. Pneumoencefalografia este azi desuetă. Arteriografia poate fi indicată dacă tomografia a pus în evidenţă existenţa unui angiom sau o tumoare ce trebuie extirpată.

Nu este prea obişnuit ca unele teste sanguine să elucideze etiologia epilepsiei la adult. Ocazional, o dozare a alcoolului sanguin sau un test serologic pentru sifilis pot aduce unele informaţii utile. De asemenea, dozările glucozei, calciului, magneziului sau metabolismului proteic la copii pot fi relevante în unele cazuri.

Puncţia lombară este rareori necesară în investigarea epilepsiei însăşi, deşi ea poate fi justificată dacă accesele apar pe fondul unei suspiciuni de meningită sau de altă boală acută.

Examinarea histologică directă a ţesutului cerebral nu se efectuează în mod obişnuit, deşi poate fi justificată în cazuri excepţionale. Biopsia unor leziuni cutanate asociate cu scleroza tuberoasă sau neurofibromatoza poate confirma diagnosticul. Biopsia rectală poate fi utilă, în cazul în care lipide anormale sunt depozitate în neuronii din plexurile submucoase.

Tratamentul epilepsiei

Prescrierea drogurilor antiepileptice

În tabelul 4.5 sunt listate şapte principii utile ale terapiei anticomiţiale. Primul punct priveşte decizia aplicării tratamentului. Nu rareori întâlnim pacienţi cu crize foarte rare, la intervale de 3□7 ani, şi în aceste condiţii mulţi dintre ei preferă, în mod foarte raţional, să nu folosească nici o medicaţie.

***Tabelul 4.5.* Cele 7 principii ale terapiei antiepileptice**

1. Consideraţi decizia: trebuie administrate drogurile antiepileptice
2. Alegeţi un drog, ţinând cont de următorii factori:
   – tipul crizelor
   – vârsta
   – posibila existenţă a sarcinei
   – interacţiunea cu alte droguri
   – preţul
3. Administraţi un singur drog, cu excepţia unor cazuri deosebite
4. Începeţi aplicarea drogului ales cu doze moderate
5. Daţi informaţii complete pacientului, privind numele preparatului şi alternativele sale comerciale, schema tratamentului, dozajul, modificările de dozaj planificate, precum şi efectele adverse
6. Monitorizaţi tratamentul:
   – informaţi subiectul asupra datei şi locului consultaţiei următoare
   – monitorizaţi frecvenţa crizelor
   – monitorizaţi efectele secundare ale drogului
   – monitorizaţi nivelul sanguin al drogului
7. Decideţi metodologia pentru oprirea tratamentului

Efectele crizelor frecvente asupra angajării în serviciu sau obţinerii permisului de conducere auto pot influenţa subiectul în această privinţă.

Mulţi pacienţi merg la doctor după prima lor criză tonico-clonică şi acesta trebuie să decidă dacă este bine să prescrie tratamentul antiepileptic în acest stadiu. Numeroase cercetări au arătat că majoritatea celor care fac o primă criză epileptică o vor avea şi pe a doua în 1–2 ani (fig.4.7). Riscul maxim este în primele săptămâni, după cum reiese din panta abruptă a curbei prezentate. Figura demonstrează, de asemenea, că tratamentul poate reduce riscul, o observaţie confirmată ulterior de un studiu efectuat în Italia. Totuşi, mulţi pacienţi preferă să încerce şansa abţinerii de la droguri. Majoritatea acceptă însă tratamentul după următoarele crize, dacă acestea au efecte serioase asupra vieţii şi muncii lor.

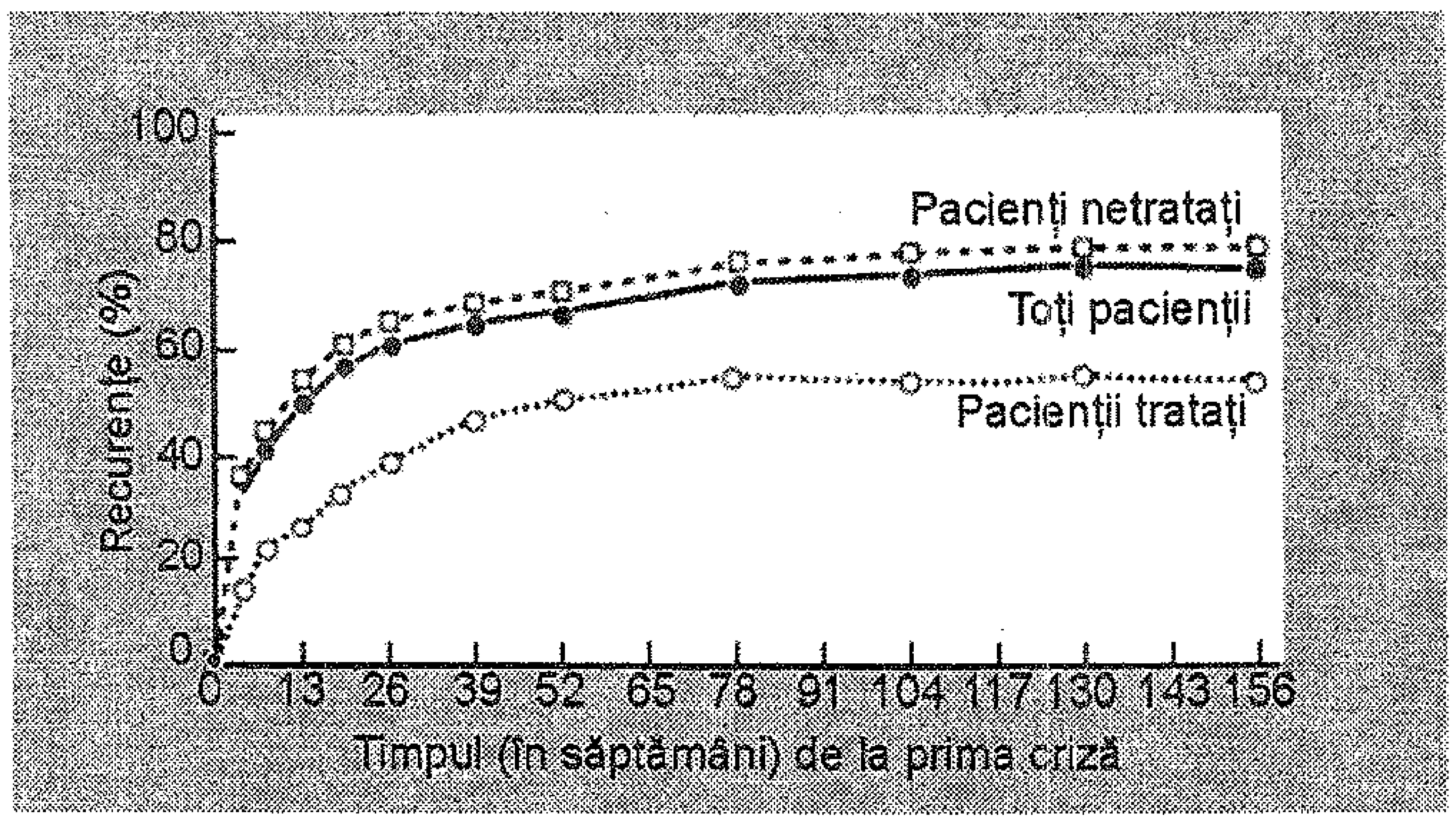


Fig. 4.7. Probalilitatea recurenţei crizelor după un prim atac de epilepsie.

Alegerea drogului antiepileptic

Primul factor de care trebuie ţinut cont este tipul crizelor. Este necesar ca tipul de criză să fie diagnosticat corect, folosind în combinaţie date anamnestice şi EEG. Tabelul 4.6 prezintă drogurile anticomiţiale de elecţie în diferite tipuri de epilepsie, dozele zilnice uzuale pentru adult şi nivelul sanguin eficace.

Droguri de primă linie

Carbamazepina

Acest drog a fost introdus la începutul anilor 60 şi a primit o utilizare crescândă în tratamentul crizelor parţiale sau al celor tonico-clonice cu debut focal. Este relativ lipsit de efecte secundare. Puţini pacienţi prezintă o erupţie cutanată câteva zile după administrare. S-au descris, de asemenea, foarte rar cazuri de depresie medulară. Sedarea este relativ uşoară. Există o relaţie aproape lineară între doza orală şi nivelul sanguin, ceea ce înseamnă că doza orală poate fi crescută în raport cu nivelul sanguin testat anterior, fără un pericol semnificativ de intoxicare.

Valproatul de sodiu

Acesta a devenit drogul de elecţie pentru epilepsia primar generalizată (absenţe tipice şi accese tonico-clonice asociate cu absenţe tipice). Este probabil la fel de eficient ca şi pfenitoina sau carbamazepina în tratamentul crizelor parţiale şi secundar generalizate.

Drogul trebuie introdus, ca toate medicamentele anticomiţiale, într-o doză relativ mică şi crescut până la maximum 2,5 g zilnic. Mulţi pacienţi sunt controlaţi terapeutic cu doze mai mici. Există, astăzi, dovezi că efectul clinic nu depinde de fapt de nivelul sanguin, care oricum fluctuează accentuat după administrare. Cauza acestei lipse de corelaţie între observaţiile farmacokinetice şi cele clinice nu a fost elucidată, existând doar unele sugestii:

1) pătrunderea lentă a acidului valproic la locul de acţiune;

2) acumularea unui metabolit activ cu timp de înjumătăţire mai lung decât al acidului valproic;

3) drogul îşi exercită acţiunea indirect printr-o serie de procese biochimice, iar acumularea sau epuizarea compuşilor intermediari este afectată numai gradat.

Valproatul de sodiu este relativ inofensiv, dar este posibil ca un mic număr de pacienţi să dezvolte o insuficienţă hepatică acută. Este greu de prevăzut care pacient o va face, dar este clar că drogul trebuie evitat la cei cu antecedente hepatice, iar producătorii recomandă efectuarea unor teste hepatice înainte de a creşte doza. Mai poate să apară o creştere nedorită în greutate. În doză mare, drogul poate induce tremor, dar acesta dispare repede la reducerea dozei. Chiar şi la doze medii, un efect secundar posibil este rărirea părului. Din fericire, părul creşte la loc, chiar dacă se continuă administrarea, dar părul nou-crescut poate fi neobişnuit de creţ.

Fenitoina

Este un drog de succes în tratamentul crizelor tonico-clonice şi în măsură mai mică al crizelor parţiale. Deoarece enzimele responsabile de hidroxilarea fenitoinei pot fi saturate, o creştere mică a dozei de fenitoină poate genera creşteri bruşte ale nivelului sanguin. Din această cauză, este relativ dificil a se prescrie o creştere adecvată a dozei în zona pragului sanguin superior, deşi astăzi, când experienţa este mai mare, aceasta se poate realiza în mod curent. Au fost publicate îndreptare pentru a ajuta aceste calcule. Fenitoina prezintă dezavantaje semnificative la tineri. Produce hirsutism, asprirea feţei, hipertrofia gingiilor, acnee. Efecte secundare mai neobişnuite rezultă din creşterea nivelului hepatic al enzimelor hidroxilante. Aceste enzime nu hidroxilează numai fenitoina, ci şi hormonii steroizi, inclusiv vitamina D. Poate rezulta uneori osteomalacie dacă subiectul are o expunere redusă la soare sau o piele pigmentată. Estrogenii din pilulele contraceptive pot fi de asemenea hidroxilaţi în exces, ducând la o protecţie contraceptivă inadecvată. Fenitoina poate produce de asemenea roşirea pielii (*rash*). Supradoza poate induce o sedare pronunţată, uneori sindrom cerebelos. Tremorul, ataxia şi nistagmusul sunt caracteristice. O altă manifestare neobişnuită a intoxicaţiei este coreea. Administrarea prelungită a fenitoinei poate induce o neuropatie, degenerescenţă cerebeloasă şi retracţii tendinoase Dupuytren. În ciuda acestei liste alarmante, se ştiu astăzi multe despre acest drog, nivelurile sanguine sunt relativ uşor măsurabile şi, în multe cazuri, epilepsia poate fi controlată cu doze relativ modeste. Totuşi, majoritatea neurologilor cred că fenitoina nu este un drog de primă elecţie pentru tratarea epilepsiei la femeile tinere, din cauza hirsutismului, acneei şi riscului crescut de ineficienţă a contraceptivelor.

Alte droguri

Fenobarbitalul

Fenobarbitalul este indubitabil un drog anticomiţial eficient, şi merită a fi încercat dacă alte droguri au eşuat în controlul crizelor. Totuşi, nu este în mod sigur un drog de primă elecţie, deoarece pacienţii mai vârstnici pot deveni deprimaţi şi confuzi, iar copiii excitabili şi iritabili. Cei de vârstă mijlocie spun adeseori că se simt neplăcut de sedaţi chiar la dozele medii.

Lamotrigina

Atunci când este adăugată la un tratament anterior cu drogurile clasice, aplicarea ei va produce o reducere utilă a frecvenţei crizelor (>50%) la 25% dintre pacienţi. Totuşi, starea unora dintre pacienţi, în special a celor cu mioclonii frecvente, se poate deteriora la aplicarea acestui medicament.

Doza iniţială optimă pentru adult este de 100mg/zi, ea putând creşte la 500 mg/zi (mai puţin dacă pacientul este tratat cu valproat de sodiu). Reacţiile adverse includ erupţiile cutanate, sedarea şi, uneori, o neaşteptată exacerbare a crizelor, îndeosebi a celor mioclonice.

Tabelul 4.6. **Droguri de elecție în tratamentul anticomițial în funcție de tipul crizelor**

Tipul crizelor	Drogul anticomițial de elecție	Nivelul terapeutic sanguin µmol/l[a]	Doza zilnică tipică pentru adult mg
Absențele tipice (*petit mal*)	Valproat de sodiu		1500
	(Ethosuximide	285 - 700	1000
	Clonazepam)		2
Crize mioclonice și akinetice	Valproat de sodiu		1500
	(Nitrazepam		10
	Clonazepam)		2
Crize tonico-clonice (*grand mal*) în asociație cu absențe tipice (*petit mal*)	Valproat de sodiu		1500
	(Fenitoin	30 - 80	300
	Fenobarbital)	65 - 170	90
Crize tonico-clonice (*grand mal*) în asociație cu crize parțiale sau crize parțiale izolate	Carbamazepin	17 - 42	600
	Valproat de sodiu		300
	Fenitoin	30 - 80	
	Vigabatrin		3000
	Lamotrigină		300
	Gabapentin		1200
Spasme infantile	ACTH/prednison		
	Nitrazepam		
	Vigabatrin		

[a]Nivelurile sub care efectele nu pot apărea și peste care sunt posibile efectele toxice. Dozarea benzodiazepinelor și valproatului nu sunt necesare deoarece nu există o relație clară între efectul terapeutic și nivelul sanguin. Dozarea lamotriginei, vigabatrinei si gabapentinului nu se efectuează încă în mod obișnuit.

Vigabatrina

Acesta este un alt drog nou, care are un efect util asupra bolnavilor cu epilepsie intratabilă. Aproximativ 50% dintre pacienți vor suferi o reducere a frecvenței crizelor cu 50%. Doza de întreținere medie este de 1500 mg, de două ori pe zi. Studiile mai vechi au arătat că la câine și șobolan (nu și la maimuță) substanța poate induce un edem intramielinic extins.

Gabapentinul

Acest drog are, de asemenea, efecte benefice asupra frecvenței crizelor parțiale, rezistente la alte droguri. Reacțiile adverse includ sedarea, amețeala, tremorul și neliniștea.

Primidona

Primidona este un anticomițial eficace. Aceasta decurge probabil din faptul că drogul este metabolizat în fenobarbitonă, deși un alt metabolit (phenil-etil malonamida) are, de asemenea, activitate antiepileptică. Dacă se alege primidona, tratamentul trebuie început cu o doză mică, și crescut treptat pentru a nu induce o sedareie severă. Chiar și la un sfert de tabletă de 250 mg (de două ori pe zi), nu este suficient de precaută inițierea tratamentului la un adult.

Ethosuximidul

Ethosuximidul este un drog folositor în epilepsia de tip absențe. La unii pacienți poate precipita apariția de crize tonico-clonice. A fost înlocuit în general cu valproatul de sodiu.

Clobazamul

Clobazamul este o benzodiazepină cu oarecare succes în tratarea crizelor parțiale complexe. Din nefericire, efectele lui par a fi de scurtă durată în sensul că ele se erodează în timp.

Clonazepamul

Clonazepamul este o benzodiazepină folosită uneori în tratamentul epilepsiei severe la copii, deși efectul sedativ este neplăcut de puternic. Poate fi eficient în epilepsia mioclonică atunci când alte droguri au dat greș.

Nitrazepamul

Această benzodiazepină poate fi eficientă în controlul secuselor mioclonice dacă acestea sunt singurele manifestări epileptice rămase după o epilepsie primar generalizată.

Diazepamul

Deși este eficient în tratamentul statusului epileptic (vezi mai jos), medicamentul nu este eficient în tratamentul de durată.

Corticosteroizii

Sunt folosiți numai în tratamentul sindromului West.

Utilizarea drogurilor antiepileptice

Cunoașterea mai bună a farmacokineziei diverselor droguri anticomițiale a permis utilizarea lor rațională.Cunoașterea timpului de înjumătățire a fenobarbitalului, fenitoinei și primidonului au permis aplicarea necesarului zilnic de drog într-o singură doză înainte de culcare.Timpul de înjumătățire al carbamazepinei este semnificativ mai scurt, ceea ce impune fragmentarea dozei zilnice în trei sau patru doze. Deoarece doza din timpul zilei este deseori uitată de copii sau de cei cu activități diurne, este rațional ca ea să fie înlocuită cu un drog cu acțiune mai prelungită. Valproatul are aparent un timp de înjumătățire seric relativ scurt, dar, după cum s-a arătat, timpul de înjumătățire biologic este mult mai lung.

Tabelul 4.4 prezintă şi alţi factori, în afară de tipul crizelor, care trebuie luaţi în considerare la alegerea unui drog antiepileptic. Din fericire, preţul nu este, în general, o problemă cu aceste droguri, deşi valproatul este destul de scump. Tratamentul pe un an cu 1500 mg zilnic costă 170 de lire sterline, comparativ cu 3 lire sterline cât costă tratamentul cu fenitoină, dată în doze de 300 mg pe zi. Cele trei droguri introduse recent (Lamotrigina, Vigabatrina şi Gabapentinul) sunt semnificativ mai scumpe decât drogurile vechi, dar, la pacienţii sensibili, ele pot produce o îmbunătăţire notabilă a calităţii vieţii.

Posibilitatea sarcinii trebuie luată în considerare la prescrierea unor droguri antiepileptice. Valproatul de sodiu produce efecte teratogene la animal, astfel că trebuie folosit numai dacă efectele benefice în epilepsia severă, rezistentă la alte droguri, depăşesc riscurile de teratogenitate. S-a arătat că femeile epileptice care utilizează fenitoina sunt de 2□3 ori mai expuse la a naşte un copil anormal decât alte femei. Riscul apariţiei unei boli congenitale de cord este de 4 ori mai mare, iar cel pentru anomalii ca buză de iepure sau gură de lup este de 8 ori mai mare. Riscurile malformaţiilor fetale trebuie cântărite cu riscurile epilepsiei necontrolate pentru mamă şi făt. Cum orice leziune fetală apare în primele săptămâni de sarcină, poate chiar înainte ca mama să realizeze că este însărcinată, decizia întreruperii tratamentului este destul de complicată. În acest caz, mama poate continua tratamentul antiepileptic cu doze medii, pentru a se proteja pe sine şi a proteja copilul faţă de riscurile epilepsiei.

Nu există încă dovezi clare că sarcina însăşi creşte frecvenţa crizelor epileptice, deşi modificările hormonale pot avea influenţă asupra captării drogurilor antiepileptice. De aceea, epilepsia nu este niciodată un indicator virtual pentru întreruperea sarcinii, deşi există destule semnale sociale că mamele cu multe crize au dificultăţi în îngrijirea copiilor.

Un singur drog antiepileptic trebuie aplicat iniţial în tratamentul epilepsiei; acest drog trebuie crescut apoi în cantitate până la atingerea nivelului seric eficient sau până la controlul epilepsiei. Numai dacă acest drog nu reuşeşte să controleze crizele trebuie încercat un alt drog, şi aceasta mai întâi izolat decât în combinaţie. Interacţiunile dintre drogurile antiepileptice sunt complexe. De exemplu, nivelul sanguin al carbamazepinei este semnificativ redus când se administrează asociat fenitoină sau fenobarbital. Există, de asemenea, interacţiuni importante între drogurile anticomiţiale şi alte droguri, mai ales hormonii steroizi sau anticoagulantele.

Tabelul 4.5 atrage atenţia asupra necesităţii de a oferi pacienţilor informaţii asupra numelui şi numelor alternative ale drogurilor administrate şi asupra manevrării dozelor. Confuzia poate fi mare, astfel încât merită să se alcătuiască scheme de tratament cu datele modificărilor planificate şi să se atragă atenţia pacienţilor că se poate obţine un control al epilepsiei mai ales atunci când se respectă instrucţiunile primite. Este greu de spus cât de mult trebuie avertizat bolnavul asupra reacţiilor secundare ale tratamentului. Lista completă a efectelor adverse ale fenitoinei este atât de alarmantă încât mulţi pacienţi ar refuza să o folosească, nerealizând cât de rare sunt aceste efecte adverse. Totuşi, principalele efecte trebuie desigur menţionate; în special femeile trebuie avertizate asupra protecţiei reduse oferite de contraceptivele orale la administrarea de fenitoină. Drogul induce enzime hidroxilante hepatice care inactivează, de asemenea, hormonii steroizi.

Cum mulţi pacienţi epileptici ajung să fie internaţi în spital, este important de ştiut ce responsabilităţi revin în tratament neurologului şi medicului generalist. Lipsa acordului pacientului se datorează mai frecvent lipsei de comunicare decât "neascultării" din partea bolnavului. Pacientul trebuie informat că nu este cazul să intre în panică dacă una sau două doze dintr-un antiepileptic cu acţiune prelungită au fost omise. Drogul se metabolizează atât de lent încât doza respectivă poate fi suplinită a doua zi.

Deşi metoda duce la acumularea unor informaţii redundante, este util de a cere pacienţilor să-şi noteze frecvenţa, tipul şi severitatea crizelor, astfel încât să poată fi observate ameliorările rezultate din schimbarea medicaţiei. Cum crizele pot adeseori să apară întâmplător, fără cauze precipitante, şi uneori grupate, nu există metode statistice pentru a clasifica schimbările în frecvenţa crizelor. Probabil că cea mai bună metodă rămâne cea a aprecierii cumulative (număr de crize/perioade).

O chestiune la care pacienţii doresc adesea răspuns este dacă şi când pot întrerupe tratamentul. Aceasta depinde în mod clar de gradul de control al crizelor, dar dacă apare un control imediat, mulţi clinicieni sunt de părere că medicaţia antiepileptică trebuie continuată încă aproximativ 3 ani. Majoritatea celor ale căror crize au încetat văd în aceasta punctul final al unei cure, iar alţii sunt în mod raţional îngrijoraţi de posibilele efecte pe termen lung ale medicaţiei. Din nefericire, chiar dacă se respectă acest termen (de 3 ani), unii pacienţi vor recădea în momentul încetării tratamentului. Crizele de tip absenţă din copilărie au în general un prognostic bun dacă se întrerupe tratamentul după 3 ani de absenţă a crizelor. Invers, cei cu epilepsie juvenilă mioclonică pot continua să prezinte crize sporadice, uneori separate prin perioade lungi de câţiva ani, în tot cursul vieţii. În general, durata lungă a bolii şi a tratamentului (exceptând cazul absenţelor), continuarea prezentării crizelor sub tratament şi necesitatea utilizării mai multor droguri antiepileptice sunt factori nefavorabili pentru întreruperea tratamentului. În schimb, lungimea perioadei de remisie sub droguri, înaintea întreruperii administrării acestora, este considerată drept factor favorizant. Aceste date provin dintr-un studiu, efectuat pe un eşantion de pacienţi aleşi la întâmplare, realizat de Medical Research Council sub conducerea lui Chadwick. Rolul EEG în prezicerea recăderilor este controversat, dar, cel puţin în copilărie, EEG anormală înainte de sevraj pare să anunţe o probabilitate mai mare de recădere. Majoritatea celor care recad prezintă asemenea anomalii în primul an după sevraj. Adeseori, subiectul recade la foarte scurt timp după întreruperea tratamentului, sugerând că efectul obţinut era datorat unei doze foarte mici de drog, normal considerată inadecvată pentru controlul epilepsiei.

Există şi factori care încurajează pacientul să continue a lua droguri mai degrabă decât să le întrerupă. De exemplu, încercarea de sevraj poate fi dezastruoasă dacă ea are ca rezultat pierderea unui permis de conducere. Dacă decizia de a întrerupe medicaţia a fost luată, atunci pare logică reducerea progresivă a dozelor, pe o perioadă de mai multe luni.

Status epilepticus

Ocazional, crizele pot să apară una după alta, fără pauze. Dacă ele sunt reprezentate de crize generalizate tonico-clonice, cu convulsii majore ce apar secvenţial, fără intervale libere, pacientul este supus riscului unui deces prin insuficienţă cardiorespiratorie. Este necesar controlul imediat al acestor crize. Deşi diazepamul (Valium) este ineficient în tratarea de zi cu zi a epilepsiei, el reprezintă un tratament foarte eficient pentru stoparea unui status epilepticus. Diazepamul sau drogurile similare: lorazepam, clonazepam, trebuie administrate intravenos imediat ce devine clar că subiectul prezintă crize subintrante, fără remisie. Doza optimă de diazepam este de 10 mg administrate în 2□5 minute. La o administrare mai rapidă poate apărea o depresie respiratorie. Alternativ, poate fi administrată intravenos o doză de 4 mg de lorazepam. Tratamentul acesta, prompt efectuat, poate opri un status epilepticus. Dacă crizele reapar, la un anumit timp după administrare, tratamentul poate fi repetat de 1□2 ori. Dacă şi aceste încercări

eşuează, există mai multe soluţii posibile. Se poate injecta fenitoină intravenos la o doză de 18 mg/kg cu o viteză mai mică de 50 mg/minut. Această doză poate fi aplicată chiar şi la un pacient aflat sub tratament cu fenitoină. Alternativ, se poate folosi perfuzia cu diazepam, lorazepam sau clormetiazol. Este bine să fim familiarizaţi cu una din aceste tehnici. Dacă şi după acest tratament crizele continuă, pacientul trebuie anesteziat cu propofol sau thiopental şi ventilat artificial 12□24 ore după ultima criză înregistrată electric. Un monitor al funcţiei cerebrale, un fel de EEG comprimată, este extrem de util în îngrijirea şi supravegherea acestor bolnavi.

Există, de asemenea, un status de crize de tip absenţă sau crize de lob temporal, caz în care nu apar crize convulsive ci doar o stare confuzională a cărei origine nu este uşor de recunoscut. Principiile de tratament sunt foarte asemănătoare cu cele amintite anterior şi este necesar din nou controlul EEG. Epilepsia motorie subintrantă este cunoscută drept *epilepsia partialis continua* şi este, deseori, extrem de greu de controlat, ea continuând multe zile fără o tulburare semnificativă a conştienţei.

Alte forme de tratament

Există şi alte metode de tratare a epilepsiei decât folosirea drogurilor antiepileptice. În cazurile în care factorii precipitanţi, cum ar fi televiziunea, au fost clar stabiliţi, pacienţii trebuie sfătuiţi să le evite. Totuşi, sunt relativ puţine ocazii în care factorii declanşatori pot fi clar identificaţi.

Copiii epileptici care răspund la dozele moderate de anticonvulsivante pot beneficia de o dietă cetogenă. Aproximativ 70% din necesarul caloric este oferit sub formă de uleiuri conţinând trigliceride cu lanţ mediu, restul fiind constituit din proteine şi hidraţi de carbon cu supliment de vitamine.

Cazurile refractare la tratamentul medicamentos pot beneficia de tratamentul chirurgical. Frecvent refractară la medicaţie este epilepsia de lob temporal şi se consideră că mulţi pacienţi din această categorie ar putea beneficia de intervenţia chirurgicală. Înregistrările EEG prelungite şi repetate trebuie să arate dacă leziunea epileptică este limitată la un lob temporal, deoarece lobectomia temporală bilaterală nu este posibilă, ea fiind urmată de un sindrom amnestic sever. În operaţia originală, porţiunea anterioară constând din 5 cm din lobul temporal este amputată în bloc, extirpându-se astfel uncusul, amygdala şi hipocampul anterior. Studiile histologice ale acestor structuri amputate au avansat cunoştinţele privind geneza epilepsiei de lob temporal. Scleroza medio-temporală a fost leziunea cel mai frecvent descoperită, deşi uneori au apărut şi tumori mici, anterior neidentificate sau hamartoame sau chiar simple agregate de neuroni giganţi cu aspect anormal. Recunoaşterea tot mai frecventă a unor asemenea arii displazice, împreună cu metodele tot mai rafinate pre- şi intraoperatorii de înregistrare electrofiziologică, au determinat neurochirurgii să efectueze operaţii din ce în ce mai limitate, restrânse la amygdală sau hipocamp.

Epilepsia focală poate fi generată din diverse structuri cerebrale şi, ocazional, excizia unui focar cortical, datorat unui angiom sau a unei cicatrice posttraumatice, a putut avea ca efect controlul unor crize anterior refractare la medicaţie.

O altă abordare neurochirurgicală constă în a produce leziuni stereotaxice în substanţa albă care mediază descărcările de la diencefal la scoarţa cerebrală. S-au produs leziuni cu oarecare succes în talamusul lateral sau în câmpul subtalamic al lui Forel, în încercarea de a preveni generalizarea descărcărilor paroxistice.

Au fost efectuate, de asemenea, studii asupra capacităţii terapiei *biofeedback* de a readuce EEG la normal. Deşi nu există dubii că subiecţii pot învăţa să-şi crească proporţia de ritm *alfa*, problema dacă aceasta modifică frecvenţa crizelor este mai puţin elucidată. Deşi cercetări suplimentare în acest domeniu sunt în mod clar justificate, părerea generală este că terapia *biofeedback* este prea costisitoare în termeni de timp şi de echipament folosit.

Prognosticul şi complicaţiile epilepsiei

Prognostic

Pesimismul în ceea ce priveşte prognosticul epilepsiei derivă din studiile spitaliceşti. În studiile de urmărire efectuate în afara spitalelor, în comunităţile umane, prognosticul este mult mai favorabil. Figura 4.8 arată posibilitatea bolnavilor de a parcurge 5 ani consecutivi fără crize. Se poate vedea că 6 ani după diagnostic (curba superioară) 42% din subiecţii investigaţi au îndeplinit această condiţie. Este necesar de a vorbi în termenii unei remisiuni de 5 ani în loc de "vindecare" deoarece, ca şi în cazul cancerului de sân, o recădere după mulţi ani este oricând posibilă. Curbele din fig. 4.8 se turtesc cu trecerea timpului. Aceasta înseamnă că dacă remisiunea nu s-a produs în primii ani de la debut, remisiuni notabile ulterioare sunt mai puţin probabile. De exemplu, deşi probabilitatea netă de a obţine 5 ani de remisie în primii 10 ani este de 65%, pentru pacienţii care nu au prezentat o remisie în primii 5 ani, probabilitatea intrării în remisie în decurs de 10 ani este de numai 33%.

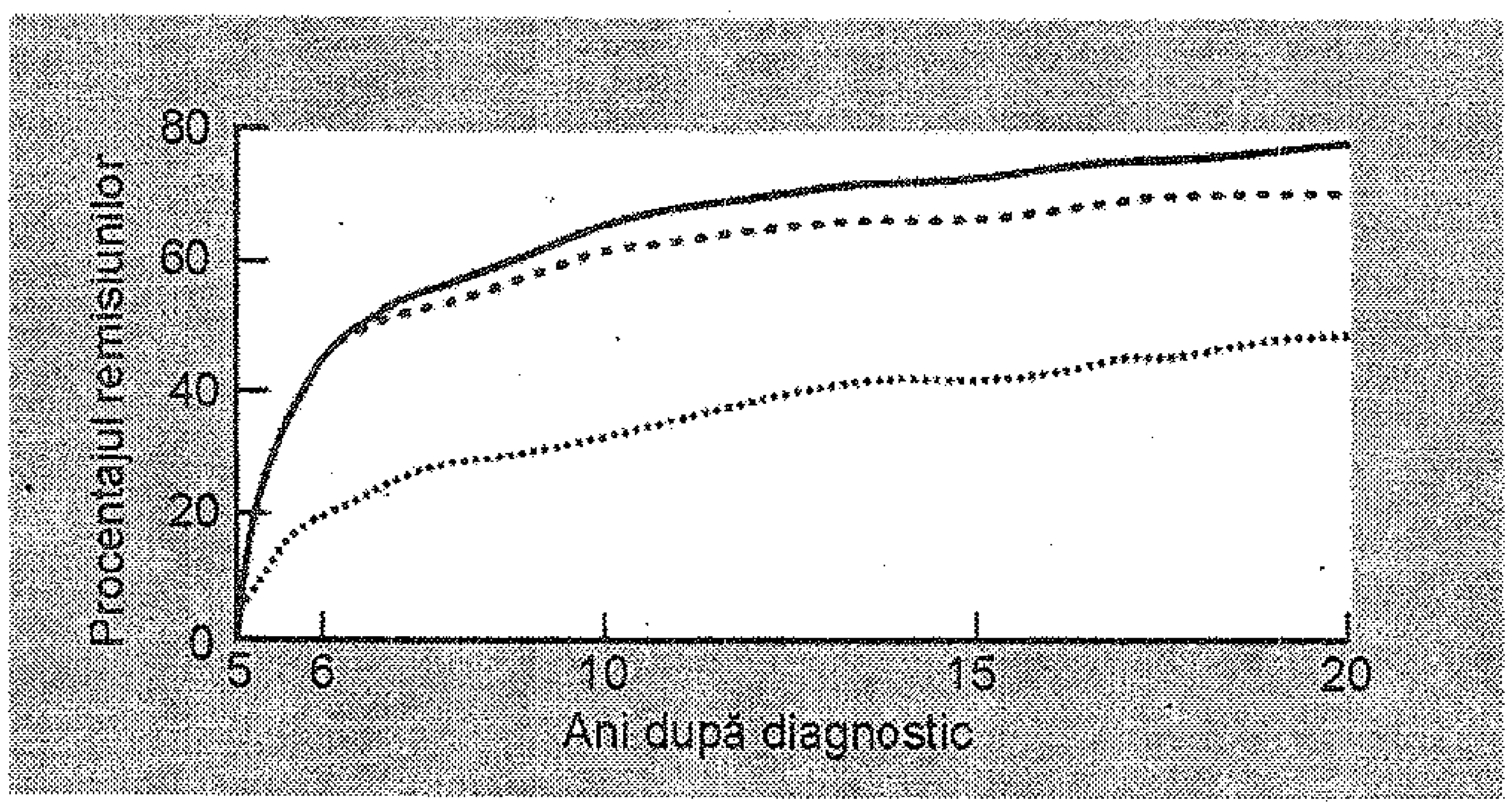


Fig. 4.8. Remisia epilepsiei. Curba superioară: probabilitatea de a menţine bolnavul 5 ani consecutivi fără crize. La 6 ani de la debut, 42% din subiecţi intră în această categorie. Curba medie: probabilitatea remisiei, în orice moment, cel puţin în ultimii 5 ani. Diferenţa dintre primele două curbe este datorată recăderilor care apar după o remisie de 5 ani. Curba inferioară: probabilitatea de a prezenta perioade de remisie a crizelor pentru 5 ani la bolnavii netrataţi. În rezumat, la 20 de ani de la debut, 50% dintre bolnavi au avut perioade de remisie de cel puţin 5 ani fără terapie anticonvulsivantă. Alţi 20% continuă să ia medicaţia anticonvulsivantă şi sunt de asemenea fără crize. Accesele continuă să apară, în ciuda medicaţiei, la 30% dintre bolnavi (Anneger, J.F, Hauser, W.H., Elveback, L.R. (1979), *Epilepsia*, 29, 729).

Unele condiţii cum ar fi: combinaţia de crize parţiale complexe cu crize tonico-clonice, gruparea crizelor, leziunile care apar în cursul crizelor tonico-clonice, simptomele neurologice asociate, tulburările de memorie şi învăţare asociate sunt cunoscute a fi deosebit de nefavorabile din punct de vedere prognostic.

Complicaţii

Există circumstanţe în care epilepsia este consecinţa unor alterări progresive, care pot avea o importanţă mai mare decât epilepsia însăşi. Totuşi, există şi unele complicaţii ce par asociate cu epilepsia în sine. Primele dintre acestea trebuie considerate tulburările psihice asociate cu epilepsia. Bolnavii cu crize frecvente au o reducere semnificativă a speranţei de viaţă. Greutăţile în obţinerea unui serviciu şi de obicei în conducerea auto reduc puterea de câştig, starea socială şi securitatea financiară pe termen lung. Relaţiile personale cu sexul opus pot fi deranjate de epilepsie. Nu e de mirare dacă mulţi bolnavi de epilepsie sunt nefericiţi, deprimaţi. Sinuciderile sunt de aproximativ 5 ori mai frecvente decât la restul populaţiei.

Când epilepsia este de cauză prenatală, natală sau imediat postnatală, pot apărea defecte psihologice asociate de învăţare sau hiperkinezie. Manifestări de psihoză similare cu cele din schizofrenia paranoidă pot apărea în epilepsia temporală. Unii pacienţi cu epilepsie de lob temporal se plâng de pierderea libidoului şi de impotenţă, care pot răspunde la tratamentul cu droguri anticonvulsivante.

Nu există dovezi care să demonstreze că accesele numeroase duc la demenţiere. Totuşi, episoadele prelungite şi repetate de status epilepticus pot induce leziuni cerebrale permanente prin hipoxia aferentă.

Aspectele sociale ale epilepsiei

Copiii epileptici trebuie să fie educaţi, pe cât posibil, laolaltă cu copiii normali. Sigur, dacă există dificultăţi cognitive, copiii trebuie plasaţi în şcoli ajutătoare. Ocazional, copiii cu accese frecvente dar cu inteligenţă normală pot evolua mai bine în şcoli speciale pentru epileptici, unde personalul să fie antrenat în manevrarea acestor copii.

Restricţiile de activitate a copiilor epileptici trebuie să fie cât mai puţine. Evident nu este înţelept să le permitem să înoate singuri sau să se caţăre în sălile de gimnastică. La îmbăiere, nivelul apei din cadă trebuie să fie mic. Nu există pericole la practicarea sporturilor uzuale.

Restricţiile impuse adulţilor epileptici trebuie, de asemenea, să fie cât mai puţine. De exemplu, mamele epileptice nu trebuie să-şi spele copiii mici neasistate.

Problema obţinerii unui permis de conducere auto este de asemenea importantă. Este necesară luarea în considerare, pe de o parte, a protecţiei pietonilor şi, pe de altă parte, a nevoii pacienţilor a căror epilepsie este controlată de a beneficia de avantajele pe care le oferă şofatul. Reglementările diferă de la ţară la ţară, dar în Marea Britanie se cere a se demonstra absenţa crizelor pe o perioadă de cel puţin 1 an. Reguli mai stricte se aplică pentru şoferii de pe autobuzele publice şi de pe vehiculele de transport.

Problemele privind angajarea apar frecvent. Evident, epilepticii nu trebuie să lucreze cu maşini grele sau la înălţime. Din nefericire, problemele apar mai frecvent din cauza incapacităţii patronilor de a realiza că marea majoritate a bolnavilor de epilepsie au numai ocazional crize şi rareori la lucru. Ei nu acceptă responsabilitatea de a angaja un pacient suferind de epilepsie, nici măcar într-un birou sau spaţiu comercial. Din această cauză, mulţi bolnavi cu crize bine controlate îşi ascund suferinţa patronilor. În Anglia, legislaţia privind persoanele handicapate (din 1944 şi 1958) cere conducătorilor firmelor cu mai mult de 25 de angajaţi să angajeze o cotă de 3% din funcţionari din rândul celor înscrişi în Registrul Persoanelor Handicapate.

Notă. Secţiunea de genetică a epilepsiilor a fost elaborată împreună cu dr. Mark Gardiner.

Bibliografie

Anderson, V.E., Hausner, W.A., Leppik, I.E., Noebels, J.L., and Rich, S.S. (1991). *Genetic strategies in epilepsy research.* Elsevier, Asterdam.

Annegers, J.F., Hauser, W. A., and Elveback, L.R. (1979). *Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy.* În: *Epilepsia* 20, 739-37.

Goodridge, D.M.G. and Shorvon, S.D. (1983). *Epileptic seizures in a population of 6000. II Treatment and prognosis.* În: *British Medical Journal* 287, 645-7.

Hart, Y.M., Sander, J.W.A.S., Johnson, A.L., and Shorvon, S.D. (1990). *National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure.* În: *Lancet* 336, 1271-4.

Hauser, W.A. and Kurland, L.T. (1975). *The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967.* În: *Epilepsia* 16, 1-66.

Hauser, W.A., Annegers, J.F., and Anderson, V.E. (1983). *Epidemiology and the genetics of epilepsy.* În: *Epilepsy* (ed. A.A. Ward *et al.*). Raven Press, New York.

Hauser, W.A., Annegers, J.F., and Kirkland, L.T. (1991). *Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980.* În: *Epilepsia* 32, 429-45.

Hauser, W.A., Annegers, J.F., and Kirkland, L.T. (1993). *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester,* Minessota: 1935-1986. În: *Epilepsia* 34, 453-68.

Hopkins, A., Shorvon, S.D. and Cascino, G. (1995). *Epilepsy.* Chapman and Hall, London.

Hopkins, A. and Scambler, G. (1977). *How doctors deal with epilepsy.* În: *Lancet* i, 183-6.

Jennett, W.B. (1975). *Epilepsy after non-missile head injuries.* Heinemann, London.

Sander, J.W.A.S., Hart, Y.M., Johnson, A.L., and Shorvon, S.D. (1990). *National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in general population.* În: *Lancet* 336, 1267-71.

The First Seizure Trial Group. (1993). *Randomised clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure.* În: *Neurology*, 43, 478-83.

4.2. Sincopa

L.D.BLUMHARDT

(Traducerea:D.M. Psatta)

Definiţie

Sincopa este o scurtă pierdere de conştienţă ce rezultă dintr-o scădere acută a fluxului sanguin cerebral (din grecescul *synkoptein*, a tăia, a rupe). Este cauza cea mai comună pentru apariţia unor episoade recurente de tulburare a conştienţei.

Fiziopatologie

Deşi există o listă aparent nesfârşită de cauze şi factori predispozanţi (tabelul 4.7), secvenţa fenomenelor reflexe care, o dată declanşate, generează sincopa este relativ constantă. Pierderea conştienţei (probabil datorată în ultimă instanţă ischemiei trunchiului cerebral) derivă dintr-o reducere bruscă a perfuziei cerebrale cuplată cu insuficienţa mecanismelor compensatorii, datorită fie unei reduceri reflexe a întoarcerii venoase la inimă, fie răspunsului inadecvat al inimii la necesităţi crescute care cer o creştere a debitului cardiac.

În leşinul comun (sincopa vazovagală), întoarcerea venoasă redusă este cauzată mai ales de o reducere bruscă a rezistenţei vaselor periferice cu staţionarea sângelui în abdomen şi membrele inferioare. Apare în general o scădere asociată dar mai puţin importantă a frecvenţei cardiace (de unde termenul de vazovagal atribuit iniţial de Sir Thomas Lewis), iar la unii indivizi bradicardia reflexă sau chiar un bloc sinusal datorat hiperactivităţii vagale pot fi factorul dominant care reduce debitul cardiac (sincopa cardio-inhibitorie). Acesta este principalul factor al pierderii conştienţei care apare la presiunea globilor oculari (reflexul oculocardiac). În sincopa prin tuse, presiunea intratoracică mare generată de tusea violentă (putând depăşi 250 mm Hg) se transmite baroreceptorilor extratoracici, declanşând o cădere reflexă a debitului cardiac. Mecanisme similare stau la baza sincopei asociate cu manevra Valsalva şi contribuie la apariţia sincopei la defecaţie (care este rară). Mecanismele responsabile de sincope de sinus carotidian includ hipersensibilitatea baroreceptorilor la nivelul sinusului afectat şi posibile contribuţii ale răspunsului vagal exagerat sau ale hipersensibilităţii nodului sinusal. În sincopele la înghiţire, bradicardia vagală poate fi indusă de întinderea esofagului sau de stimuli foarte reci (sincopa la îngheţată). La alţi subiecţi, rărirea critică a ritmului cardiac poate fi indusă de destinderea rectului (proctoscopie, masaj prostatic). În sincopa la micţiune, mecanismul considerat este o combinaţie a pierderii bruşte a reflexului vazopresor determinat de vezica plină, a hipotensiunii posturale şi a tonusului vagal nocturn crescut.

Trăsături clinice

Mulţi pacienţi prezintă o secvenţă caracteristică de simptome premonitorii (presincopa). O descriere tipică include "ameţeli", transpiraţii, greaţă, senzaţii de cald sau de frig şi tulburare bilaterală a vederii. Mai pot să apară tinitus, zgomote în urechi, slăbiciune, salivaţie crescută, nevoia de micţiune, vomă sau diaree. Aceste simptome pot evolua în orice combinaţie şi unele sau chiar toate pot lipsi. Trebuie exclus vertijul elementar (elementul rotaţional) care nu apare în sincopă. Un martor ocular poate descrie transpiraţia, neliniştea, căscatul excesiv, respiraţia superficială şi paloarea facială. La unii indivizi, pierderea de conştienţă este abruptă şi fără aură, în timp ce la alţii presincopa poate varia de la o perioadă scurtă de câteva secunde la o dezvoltare mai lentă de câteva minute. Când sunt avertizaţi, unii subiecţi pot fi capabili să prevină sincopa aşezându-se şi ridicându-şi membrele inferioare, dar mulţi nu realizează această posibilitate, sau sunt incapabili de a o folosi la timp.

Dacă nu apare nici o corecţie, urmează sincopa cu o pierdere bruscă de conştienţă şi cu pierderea tonusului muscular. În funcţie de circumstanţe, pot să apară traumatisme. Dacă vezica este plină poate apărea incontinenţă. În cursul atacului tonusul muscular este scăzut (nu apar rigiditatea, muşcarea limbii) iar pacientul zace de obicei nemişcat. La unii subiecţi pot exista un tremor al pleoapelor şi unele tresăriri ale membrelor. Pulsul este adeseori imperceptibil, dar poate deveni rapid sau lent. Dacă anoxia este profundă, pacientul poate voma sau poate fi dublu incontinent. Dacă efectul postural nu se compensează prin cădere, poate apărea o convulsie anoxică secundară (sincopa convulsivă) care este frecvent confundată cu epilepsia. Dacă nu se produce un traumatism cranian secundar (sincopa complicată), sau o criză tonico-clonică secundară, apare o recuperare rapidă a conştienţei în 1–2 minute, fără confuzie sau dezorientare. Transpiraţia şi paloarea datorate vazoconstricţiei cutanate pot persista mult timp după revenire. Dacă pacientul se ridică prea brusc, un nou episod sincopal poate apărea.

Tabelul 4.7. **Cauzele sincopei şi factorii predispozanţi/declanşatori**

Leşinul comun (sincopa vazovagală)	Statul prelungit în picioare Schimbări posturale bruşte Căldură, mediu sufocant Emoţie Durere Oboseală extremă Alcool Foame
Hipotensiune posturală	Vârsta înaintată Convalescenţa Droguri Hipotensiune ortostatică
Mecanismul Valsalva	Instrumente de suflat Defecaţie Ridicare de greutăţi
Sincopa la micţiune	Micţiune nocturnă Alcool
Sincopa la tuse	Boli obstructive ale căilor respiratorii Fumat
Boala sinusului carotidian	Ateroscleroză
Aritmii cardiace cu sincopă	Suferinţa nodului sinusal Tachiaritmii Bradiaritmii
Cauze cardiace structurale	Cardiomiopatie hipertrofică Stenoză valvulară Pericardită (constrictivă) Mixom atrial
Crize anoxice (vagale) (nonepileptice)	Durerea Emoţia
Hipovolemia	Hemoragia Pierderea proteică Pierderea acută de sodiu/apă Boala Addison Arsuri
Hipotensiune posturală areflexivă (paralitică)	Diabet Polineuropatii Tabes dorsalis Sindromul Shy-Drager Droguri Tetraplegie
Metabolică	Hipoxie Hipoglicemie
Hiperventilaţie	Anxietate
Vertij	Boală vestibulară

Variantele principale ale sincopei

Sincopa vazovagală

Leşinul comun apare de obicei pentru prima oară în copilărie sau adolescenţă şi reapare în condiţii bine determinate (de exemplu după injecţii, manevre dentare, la vederea sângelui, după emoţii bruşte, durere acută, şederi prelugite în picioare la adunări sau la biserică). Există aproape invariabil un element postural, leşinurile apărând în poziţie ridicată sau şezând, rareori în poziţie întins. Convalescenţa, privarea de somn, hipoglicemia, anemia, hipotensiunea posturală, drogurile, hemoragiile, bolile cardio-vasculare pot predispune subiectul susceptibil la lipotimii. Deşi există o recrudescenţă tardivă, trebuie interpretate cu precauţie lipotimiile care apar *de novo* la subiecţii în vârstă, deoarece sincopa poate fi modul de manifestare al unei aritmii cardiace (de controlat antecedentele privind leşinul în situaţii tipice).

Susceptibilitatea la lipotimie este foarte variabilă şi unii indivizi vor prezenta sincope numai în asociere cu factori declanşatori bine determinaţi. Diagnosticul este relativ simplu când o durere intensă de tipul colicilor abdominale, nevralgie glosofaringeană, migrenă, sau unele manevre diagnostice cum ar fi esofagoscopia, endoscopia, bronhoscopia, puncţia venoasă sau examinarea rectală provoacă atacul. El poate fi mai dificil atunci când un episod de vertij sever datorat unei afecţiuni vestibulare induce evenimentul sincopal.

Sincopa la micţiune

Apariţia sincopei în timpul nopţii, în cursul sau după o micţiune, este foarte caracteristică pentru acest tip de suferinţă care nu este o complicaţie a prostatismului cum s-a crezut, apărând mai frecvent la indivizi sănătoşi, în a 3-a şi a 4-a decadă. Unii dintre aceşti bolnavi suferă şi de sincope vazovagale. Bărbaţii mai în vârstă cu hipotensiune posturală şi boli vasculare şi rareori femeile tinere pot fi afectaţi de această condiţie. Tratamentul constă în a recomanda şederea în timpul micţiunii de noapte şi întârzierea ridicării după micţiune, deşi aceste precauţii nu sunt întotdeauna eficiente.

Sincopa la tuse

Această suferinţă este de obicei asociată cu bolile obstructive ale căilor respiratorii şi cu fumatul. Un atac de tuse sau chiar un efort simplu de a tuşi este urmat de o cădere cu pierderea de scurtă durată a conştienţei. În cursul acestei sincope pot să apară unele tresăriri, spasme, care trebuie diferenţiate de epilepsie. Descrierea prezentată de martorii oculari este adeseori importantă. Tratamentul se adresează bolii respiratorii şi unei educări a pacientului şi rudelor acestuia în privinţa mecanismului sincopei şi evitării ei. Leziunile din fosa cerebrală posterioară cu compresie bulbară pot declanşa fenomene asemănătoare.

Sincopa de sinus carotidian

Aceasta reprezintă o cauză rară dar importantă de sincopă deoarece este potenţial curabilă. Diagnosticul trebuie luat în considerare la acei pacienţi ale căror lipotimii se asociază cu întoarcerea capului, purtarea unui guler strâmt, sau chiar presiunea sau poziţia din timpul bărbieritului, mai ales la bolnavii mai în vârstă cu boală aterosclerotică, hipertensiune sau diabet. Suferinţa mai poate apărea la pacienţii cu tumori cervicale infiltrative sau după iradieri cervicale. Criteriile de diagnostic sunt oarecum controversate. La aceşti bolnavi masajul unilateral al sinusului carotidian efectuat sub control EKG timp de 6 secunde poate produce un bloc cardiac sau oprirea inimii. Denervarea sinusului carotidian este de obicei un tratament eficient.

Sincopele cardiace

Acestea pot fi împărţite în sincope datorate unei obstrucţii la pomparea sângelui din ventriculul stâng şi din sincope datorate tulburărilor de ritm cardiac. Incapacitatea de a creşte debitul cardiac după necesităţi, în cursul exerciţiului fizic sau al unui act sexual, se poate solda cu o sincopă în cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică, pericardita constrictivă, insuficienţa ventriculară stângă sau mixomul atrial. Totuşi, mai frecvente sunt sincopele datorate aritmiei, chiar în prezenţa unor leziuni structurale ale cordului. Pierderea conştienţei poate fi brutală, fără avertisment (de exemplu în blocul de conducere sau oprirea ritmului sinusal) sau pot apărea ameţeli, palpitaţii, dispnee, durere toracică (de exemplu în tachiaritmie). Simptomele le pot mima îndeaproape pe cele din crizele parţial complexe care, la rândul lor, pot induce aritmii cardiace secundare. După o oprire tranzitorie a cordului poate apărea roşirea obrajilor în momentul reluării circulaţiei. Aspectul clinic al pacientului, adesea bătrân, cu puls rar şi atacuri sincopale a fost recunoscut de multă vreme (sindrom Adams-Stokes) şi poate fi datorat unui bloc atrioventricular, tachicardiei ventriculare sau fibrilaţiei. Atacuri similare mai apar în afecţiunile nodului sinusal (sindromul tachicardie-bradicardie) şi în sindromul QT prelungit.

Crizele anoxice reflexe (vagale)

Crizele anoxice reflexe sunt frecvent confundate cu epilepsia. În forma cea mai des întâlnită, un copil sau un adult tânăr prezintă lipotimii declanşate de traumatisme minore: starea se complică cu rigiditate, paloare, spasme şi uneori incontinenţă. De obicei apare o recuperare rapidă, cu foarte slabă confuzie. Înregistrările simultane EKG şi EEG arată că mecanismul apariţiei fenomenelor rezidă într-o asistolie cardiacă, urmată de apariţia unor descărcări generalizate de unde lente supravoltate pe EEG (efecte anoxice secundare) fără manifestări iritative (epileptice). Atacuri similare pot fi induse de presiunea globilor oculari. Tratamentul, dacă este necesar, se face cu preparate atropinice cu efect prelungit.

Hipotensiunea posturală

Pacienţii mai în vârstă sau convalescenţii pot fi expuşi la căderi ale presiunii arteriale la schimbările posturale, în special după o şedere sau alungire prelungită. Multe medicamente, inclusiv diureticele, antihipertensivele, L-dopa, tranchilizantele majore, antidepresivele, antagoniştii de calciu pot juca un rol important sau de primă mărime. Hipotensiunea posturală "paralitică" şi sincopa pot fi uneori simptomele unor boli serioase ale sistemului nervos autonom, cum ar fi hipotensiunea ortostatică idiopatică, bolile extrapiramidale, tabes dorsalis, polineuropatiile,

leziunile înalte ale măduvei spinării. Unii indivizi, altminteri sănătoşi, pot fi foarte sensibili la hipotensiunea posturală. Poziţia lordotică poate contribui la apariţia sincopei, de exemplu în cursul statului prelungit în picioare în poziţie de paradă. Pierderea conştienţei poate fi abruptă sau cu o foarte scurtă aură constând din înceţoşarea privirii.

Abordarea diagnostică

Cheia diagnosticului de sincopă se află în informaţiile anamnestice privind circumstanţele apariţiei căderii. Menţionarea unor evenimente similare în circumstanţe similare oferă adeseori diagnosticul. Medicul trebuie să-şi pună câteva întrebări: există factori care au favorizat sincopa, cum ar fi o şedere prelungită în picioare sau o modificare posturală bruscă? A existat un factor Valsalva sau un episod emoţional ori dureros anterior? Există factori de fond care favorizează sincopa, cum ar fi convalescenţa, oboseala, prezenţa unei boli cardiace, anemii, pierderi de sânge? Istoricul fenomenelor trebuie refăcut amănunţit iar informaţiile oferite de un martor ocular sunt foarte utile. Trebuie stabilit dacă tonusul muscular a fost scăzut şi nu a existat o muşcare a limbii, rigiditate sau mişcări sugerând criza epileptică. Dacă o criză convulsivă a apărut în ciuda circumstanţelor evocatoare pentru o sincopă, analiza atentă poate stabili că poziţia pacientului după cădere nu a permis o reluare adecvată a irigării creierului, ceea ce a permis apariţia unei crize anoxice secundare (sincopa convulsivă). Prezenţa unor traumatisme (în afară de muşcarea limbii) nu pledează în mod particular pentru diagnosticul de epilepsie, iar confuzia nu apare după sincope decât în cazul unor traumatisme cerebrale puternice.

Tinerii care cad noaptea în baie pot fi destul de frecvent greşit diagnosticaţi. Circumstanţele ar trebui să atragă atenţia asupra posibilităţii unei sincope micţionale. Pacienţii cu sincope la tuse sunt adesea amnezici după atac, dar informaţiile oferite de un martor ocular pot ajuta diagnosticul. Afecţiunile asociate cum ar fi bronşita cronică (sincopă la tuse), bolile cardiace (sindromul Adams-Stokes), sau ateroscleroza (boala sinusului carotidian) pot oferi indicaţii diagnostice importante privind etiologia.

Tratamentul

Lipotimiile simple necesită o instruire a pacienţilor şi a rudelor acestora asupra felului în care pot fi evitate situaţiile predispozante sau declanşatoare ale căderilor şi asupra măsurilor ce trebuie întreprinse în cursul episodului presincopal. În afară de o hemogramă (dacă se suspectează anemia)şi o glicemie (dacă există posibilitatea unei hipoglicemii), pacienţii nu necesită în mod obişnuit investigaţii suplimentare. A investiga complex fiecare pacient cu sincopă este prea scump şi nu oferă multe informaţii pozitive. Episoadele sincopale ce apar *de novo* la adulţi necesită o investigaţie cardiologică, EKG, şi poate chiar monitorizări Holter. Trebuie excluse o boală organică a inimii sau o insuficienţă cardiacă. Atunci când epilepsia este posibilă, examenul EEG sau examenul asociat EEG-EKG pot fi indicate.

Bibliografie

deBono, D.P., Warlow, C.P., and Hyman, N.M. (1982). *Cardiac rhythm abnormalities in patients presenting with transient non-focal neurological syndromes.* În: *British Medical Journal* 284, 1437-9.

Eberhart, C. and Morgan, J.W. (1960). *Micturition syncope.* În: *Journal of the American Medical Association* 174, 2076-7.

Jaeger, F.J., Maloney, J.D., and Fouad-Tarazi, F.M. (1990). *Newer aspects in the diagnosis and management of syncope.* În: *Cardiology update*, (ed. E. Rappaport), Elsevier, New York.

Kapoor, W.N., Karpf, M., Maher, Y., Miller, R.A., and Levey, G.S. (1982). *Syncope of unknown origin. The need for a more effective approach to its diagnostic evaluation.* În: *Journal of the American Medical Association* 247, 2687-91.

Kapoor, W.N., Peterson, J., and Karpf, M. (1986). *Defecation syncope.* În: *Archives of Internal Medicine* 146, 2377-9.

Leatham, A. (1982). *Carotid sinus syncope.* În: *British Heart Journal* 47, 409-10.

Levin, B. and Posner, J.B. (1982). *Swallow syncope: report of a case and review of the literature.* În: *Neurology* 22, 1086-93.

Lewis, T. (1932). *Vaso-vagal syncope and the carotid sinus mechanism.* În: British Medical Journal 1, 873-6.

Lipsitz, L.A. (1983). *Syncope in the elderly.* În: *Annals of the Internal Medicine* 99, 92-105.

Proudfit, W,L. and Forteza, M.E. (1959). *Micturition syndrome.* În: *New England Journal of Medicine* 260, 228-31.

Sharpey-Schafer, E.P. (1953). *The mechanism of syncope after coughing.* În: *British Medical Journal* ii, 860-3.

Sharpey-Schafer, E.P. (1956). *Syncope.* În: *British Medical Journal* 1, 506-9.

Stephenson, J.P.B. (1978). *Reflex anoxic seizures ("white breath holding"): non-epileptic vagal attacks.* În: *Archives of Disease in Childhood* 43, 193-200.

Sugrue, D.D., Wood, D.L., and McGoon, M.D. (1984). *Carotid sinus hypersensitivity and syncope.* În: *Mayo Clinic Proceedings* 59, 637-40.

4.3. Narcolepsia şi tulburările de somn înrudite

C.D.MARDSEN

(Traducerea:D.M. Psatta)

Definiţie

Descrisă de Gelineau în 1880, narcolepsia este definită ca "un sindrom de origine necunoscută, caracterizat prin anomalii ale somnului incluzând somnolenţa diurnă exagerată, somn nocturn patologic şi manifestări anormale ale somnului REM (cu mişcări rapide ale globilor oculari); ultimele apar sub forma instalării bruşte a somnului REM şi a corelatului proceselor inhibitorii caracteristice, cataplexia şi paraliziile de somn; somnolenţa diurnă, cataplexia şi, mai rar, paraliziile de somn şi halucinaţiile hipnagogice sunt simptomele majore ale bolii". (Definiţie extrasă din raportul primului Simpozion Internaţional de Narcolepsie, 1975).

Etiologia

Cauza narcolepsiei nu este cunoscută. Narcolepsia simptomatică este foarte rară; cazurile ocazionale au fost atribuite unei encefalite letargice sau sclerozei multiple. Narcolepsia idiopatică apare la 20–50/100 000 de locuitori. Între 10 şi 40% dintre pacienţi raportează tulburări asemănătoare în familia din care provin, iar 1/4 dintre ei descriu afecţiunea la părinţi. Modul de transmitere cel mai probabil

este autosomal dominant cu penetranţă variabilă. Virtual, toţi pacienţii cu narcolepsie prezintă antigenii de histocompatibilitate HLA-DR2 şi DQw1, faţă de numai un sfert dintre subiecţii normali de control. Aceasta confirmă originea genetică a bolii şi o leagă de braţul scurt al cromozomului 6.

Nu s-au găsit până în prezent anomalii structurale sau biochimice în narcolepsie, dar studiile neurofiziologice au revelat tulburări ale mecanismelor de somn. Somnul normal începe cu o modificare a activităţii EEG rapide de veghe şi înlocuirea ei cu frecvenţe din ce în ce mai lente. După aproximativ 90 de minute de somn, apar perioade scurte (10–15 minute), intermitente, de somn REM în care se produce o sistare a mişcărilor corpului, dispariţia tonusului muscular şi episoade onirice. În cursul unei nopţi apar între 3 şi 6 perioade de somn REM, durata totală a acestui tip fiind de 20–25% din timpul de somn. La pacienţii cu narcolepsie, somnul începe cu o perioadă REM şi această anomalie este considerată responsabilă pentru paralizia de somn datorată inhibiţiei mişcărilor şi pierderii tonusului muscular şi pentru halucinaţiile hipnagogice. Atacurile de somn diurn debutează, în mod obişnuit, cu o perioadă de somn REM, iar atacurile bruşte de cădere din cataplexie pot fi şi ele asociate cu izbucniri ale activităţii REM. Aceste anomalii neurofiziologice sugerează o disociere anormală între mecanismele tronculare responsabile de menţinerea stării de veghe prin activarea cortexului cerebral şi alte mecanisme tronculare paralele responsabile de geneza activităţii REM şi de menţinere a tonusului muscular. Nu se ştie de ce se dereglează controlul somnului REM în narcolepsie, dar experimentul pe animale a arătat că mecanismele somnului sunt controlate de căile reticulate ce utilizează neurotransmiţătorii monoaminergici. Aceasta poate explica de ce drogurile care influenţează monoaminele cerebrale, cum ar fi amfetaminele şi antidepresivele triciclice, sunt utile în tratamentul afecţiunii.

Simptome clinice

Tetrada simptomatică narcoleptică constă din somnolenţă diurnă excesivă cu atacuri de somn (narcolepsie), episoade de cădere bruscă din picioare care apare la emoţii (cataplexie), paralizii de somn şi halucinaţii hipnagogice. Virtual toţi pacienţii dezvoltă somnolenţă diurnă exagerată şi atacuri de somn, aproximativ două treimi prezintă cataplexie, o treime suferă halucinaţii hipnagogice, iar o şesime fenomene de paralizie de somn. Cam o treime dintre pacienţi prezintă toate patru simptomele.

Somnolenţa diurnă şi atacurile de somn

Acestea sunt elementele esenţiale ale narcolepsiei. În medie, pacienţii relatează între două şi şase atacuri de cădere bruscă în somn pe zi, dar unii pot prezenta şi 20–30 de episoade. Fiecare atac durează, în medie, 10 – 30 de minute, dar uneori pot fi scurtate până la 1 minut sau alungite la 2 ore. Atacurile sunt frecvente după mesele îmbelşugate, alcool, la monotonie, în camere încălzite, în cursul călătoriilor sau a conducerii auto. Desigur, şi o persoană normală poate adormi în asemenea condiţii dar marca narcolepsiei ţine de bizareria situaţiilor în care pacientul cade în somn. Astfel, narcolepticii pot cădea adormiţi peste mâncare, stând în picioare, în cursul actului sexual, în timp ce conduc o maşină sau chiar un avion. Pacienţii descriu asemenea episoade drept irezistibile şi sunt copleşiţi de somnolenţa lor. Mulţi trebuie să renunţe la a mai merge seara la prieteni sau la un spectacol. La femei, severitatea narcolepsiei poate creşte în timpul ciclului menstrual. Somnul de noapte este, de asemenea, tulburat de narcolepsie. În afara problemelor legate de paralizia de somn şi halucinaţiile hipnagogice, somnul excesiv din timpul zilei duce frecvent la reducerea somnului nocturn, deşi timpul total petrecut în somn REM este de obicei normal. Per total, majoritatea narcolepticilor nu dorm peste media normalului în decurs de 24 de ore.

Cataplexia

Prin cataplexie se înţelege o paralizie bruscă dar reversibilă în care pacientul narcoleptic este precipitat în cursul unor manifestări emoţionale. Severitatea atacurilor cataplectice poate varia de la o paralizie totală cu cădere la pământ, până la grade mai mici în care cad numai obrajii sau capul. Conştienţa este păstrată în cursul atacului, dar pacientul poate vedea dublu. Atacurile durează de obicei câteva secunde, dar se pot prelungi până la 10 minute. Ele apar mai frecvent la stres, oboseală sau după mesele copioase. Râsul şi furia sunt declanşatorii cei mai obişnuiţi, dar orice emoţie intensă poate fi suficientă pentru a precipita apariţia unui episod. Stimulul poate fi reprezentat de ceva auzit sau văzut, sau poate apărea în timpul ascultării muzicii, citirii, sau pur şi simplu la reamintirea unui eveniment fericit sau emoţional. O reuşită sportivă sau actul sexual pot declanşa un episod. Frecvenţa atacurilor este foarte variabilă, dar unii bolnavi pot avea multe atacuri în cursul zilei. Cataplexia tinde să se amelioreze la vârsta adultă.

Paralizia de somn

În paralizia de somn, pacientul devine total incapabil de a executa un act voluntar în ciuda faptului că rămâne conştient. Poate apărea fie la adormire (hipnagogică) fie la trezire (hipnapomică). În cursul unui episod, pacientul este lipsit de puterea de a se mişca, vorbi sau chiar de a deschide ochii, deşi este deplin conştient de condiţia sa, pe care şi-o poate reaminti corect după aceea. Natural, asemenea episoade pot cauza o spaimă extremă, mai ales dacă sunt însoţite de halucinaţii terifiante. Pacientul poate crede că moare şi, cum nu poate mişca, este îngrozit de ideea că poate fi îngropat de viu. Un episod durează rareori mai mult de 10 minute, de obicei mai puţin. Episoadele tind a se rări şi ameliora cu vârsta.

Halucinaţiile hipnagogice

Acestea implică aproape întotdeauna viziuni, care pot consta din simple forme colorate, imobile sau în mişcare, sau pot lua formă de animale sau peroane. Scenele înspăimântătoare sau erotice sunt frecvente. Zgomotele, vocile, sau melodiile apar mai puţin frecvent. Halucinaţiile psihice, luând forma unei impresii că cineva este prezent, pot fi foarte incomodante. Narcolepticul interpretează adesea aceste halucinaţii drept vii şi reale, ele devenind astfel cu atât mai terifiante.

Dacă atacurile de somn, cataplexia, paralizia de somn şi halucinaţiile hipnagogice formează tetrada caracteristică, aceşti pacienţi pot prezenta şi alte simptome. Deosebit de supărătoare sunt perioadele de comportament automat, lapsurile de memorie, sau tulburările mnezice. În asemenea episoade pe care pacientul nu şi le aminteşte, el poate să-şi continue o activitate care nu implică îndemânare deosebită, dar poate face numeroase greşeli. Mulţi pacienţi prezintă asemenea episoade în timp ce conduc sau dezvoltă un comportament automat în situaţii sociale. La întrebările simple ei răspund corespunzător, dar dacă conversaţia necesită mai multă gândire, răspunsul poate fi necorespunzător sau fără sens. Asemenea episoade pot apărea zilnic şi pot cauza mari

dificultăţi. Comportamentul poate fi asemănător cu automatismele ce apar în somnambulism. Datorită multiplelor simptome bizare care apar în narcolepsie, o parte dintre bolnavi pot fi sever handicapaţi de afecţiunea lor. Depresia sau anxietatea reactivă secundară nu sunt rare şi se pot adăuga la simptomatologie. În evaluarea simptomelor psihice, efectele tratamentului medicamentos trebuie avute în vedere.

Evoluţie

Narcolepsia începe în adolecenţă sau în prima tinereţe şi durează toată viaţa. Remisiunile sunt foarte rare. În aproximativ 60% dintre cazuri boala debutează între 15 şi 30 de ani, dar poate începe uneori chiar înainte de 10 sau după 50 de ani. Atacurile de somn reprezintă primul simptom în 90% din cazuri, dar unele cazuri debutează cu cataplexie sau halucinaţii hipnagogice. O dată instalate, somnolenţa şi atacurile de somn diurne nu mai încetează toată viaţa, dar cataplexia tinde să devină mai rară cu vârsta.

Diagnosticul diferenţial

Somnolenţa exagerată diurnă şi atacurile de somn caracteristice ale narcolepsiei sunt uneori greu de definit. Cel mai bun indicator al caracterului patologic al somnolenţei sunt episoadele de somn din perioadele improprii ale zilei, situaţiile bizare în care narcolepticii adorm; majoritatea pacienţilor raportează tulburări de conştienţă şi comportament automat dacă sunt interogaţi în amănunţime. Dacă există dubii, apariţia fenomenelor de cataplexie rezolvă problema.

Probleme de diagnostic apar la diferenţierea narcolepsiei de epilepsie, la diferenţierea cataplexiei de alte cauze de atacuri de cădere şi la identificarea somnolenţei narcoleptice faţă de alte forme patologice de somn.

Atacurile de somn pot fi confundate cu unele crize minore, halucinaţiile hipnagogice şi coşmarurile nocturne cu crizele epileptice nocturne sau crizele parţiale complexe de lob temporal, iar atacurile cataplectice cu crizele akinetice. Perioadele de automatism din narcolepsie sunt, de asemenea, greu de distins de comportamentul automat postepileptic; în ambele situaţii pacientul este capabil să se deplaseze normal, dar este lipsit de înţelegerea situaţiei sau de scop şi, consecutiv, nu-şi poate aminti ce s-a întâmplat în timpul automatismului. O stare similară apare în amnezia tranzitorie globală, datorată uneori unei ischemii în teritoriul arterelor cerebrale posterioare.

Multe leziuni structurale ale sistemului nervos central pot cauza o somnolenţă patologică, dar aceasta seamănă rareori cu narcolepsia, iar celelalte trăsături ale bolii lipsesc. Leziunile organice din hipotalamus pot cauza somnolenţă periodică şi tulburări hormonale, dar nu simptomele clasice de narcolepsie.

Narcolepsia poate fi distinsă de alte condiţii care produc hipersomnie diurnă prin durata ei scurtă (1–30 minute), atacurile de somn irezistibil şi prin prezenţa cataplexiei, paraliziei de somn şi a halucinaţiilor hipnagogice; celelalte condiţii produc perioade de somn mai lungi (ore, zile, chiar săptămâni).

Hipersomnia simptomatică

Apare într-o serie de boli cerebrale organice, precum encefalita, encefalopatiile toxice sau metabolice, tumori, leziuni cerebrale vasculare sau traumatice. Somnul, spre deosebire de coma din care pacientul nu poate fi trezit, este mai mult sau mai puţin continuu în aceste condiţii.

Hipersomniile funcţionale

Acestea sunt periodice. Atacurile de somn pot dura câteva ore, şi să apară frecvent (ciclu scurt), sau pot dura zile, chiar săptămâni, şi să apară la intervale de o lună până la câţiva ani (ciclu lung). Atât în cazul ciclurilor lungi, cât şi în al celor scurte, pacienţii cu hipersomnie sunt normali în afara atacurilor. Alte hipersomnii funcţionale sunt însoţite de tulburări ale respiraţiei, aşa-numita apnee de somn. Se disting patru tipuri de hipersomnie funcţională cu ciclu scurt.

Hipersomnia idiopatică se caracterizează prin prelungirea excesivă a somnului de noapte, dificultate extremă la trezire, semne de "beţie prin somn" la trezire şi perioade prelungite de somn în cursul zilei. Asemenea pacienţi pot dormi 15, chiar 20 de ore pe zi dacă nu sunt tulburaţi. Condiţia este ereditară în 1/3 până la 1/2 din cazuri.

Hipersomnia nevrotică poate apărea la unii isterici sau la neurastenici, iar oboseala excesivă este întâlnită în depresie.

Sindromul miocloniilor nocturne se caracterizează prin apariţia unor scurte salve de tresăriri musculare, care tulbură somnul. Acesta este asociat cu extrema nelinişte a membrelor şi somnolenţă diurnă. O doză nocturnă de clonazepam poate ajuta.

Apneea de somn se caracterizează prin încetarea respiraţiei în cursul somnului, care produce o nelinişte marcată cu pauze respiratorii frecvente şi sforăit, iar ziua prin somnolenţă şi iritabilitate. Un asemenea sindrom poate apare:

1) la subiecţii obezi, cu hipoventilaţie alveolară cronică, insuficienţă a inimii drepte şi policitemie (sindrom Pickwick);

2) la pacienţii cu obstrucţie a tractului respirator superior datorat, de exemplu, prognatismului, acromegaliei, guşei, hipertrofiei tonsilare sau adenoide, stenozei laringelui;

3) la pacienţii cu boli musculare sau neuropatii afectând muşchii respiratori (miopatii, miotonie, boala neuronului motor);

4) la pacienţii cu afecţiuni ale truchiului cerebral (tumori, accidente vasculare, encefalite) care produc insuficienţă respiratorie (apneea de somn centrală). Pot să apară anomalii de dezvoltare ale mecanismelor respiratorii de trunchi cerebral ("blestemul lui Ondine").

Diagnosticul se stabileşte prin înregistrarea poligrafică de somn care evidenţiază apariţia unor perioade de apnee (cel puţin 30 episoade de 10 sau mai multe secunde în 7 ore de somn), asociate cu o cădere a saturaţiei arteriale în oxigen. Bolnavii sunt obosiţi cronic în timpul zilei, se plâng de dureri de cap şi instabilitate, prezintă somn diurn exagerat şi diverse comportamente de tip automat. Netratată, afecţiunea poate conduce la hipertensiune pulmonară şi sistemică, aritmie cardiacă şi moarte subită. Pierderea în greutate, unele corecţii chirurgicale şi asistenţa respiratorie nocturnă pot ajuta. Traheostomia poate deveni necesară pentru a restaura somnul normal.

Hipersomnia periodică cu ciclu lung este rară şi poate fi însoţită sau nu de bulimie (sindromul Kleine-Levin). Asemenea pacienţi, în majoritate adulţi tineri, încep să mănânce foarte mult, devin iritabili, nelinişţiţi şi hipersexuali, iar apoi cad într-un somn adânc pentru o zi până la câteva săptămâni, timp în care se trezesc numai pentru a merge la toaletă sau pentru a mânca. La revenire, ei sunt amnezici pentru perioada care s-a scurs, dar se întorc repede la comportamentul şi la somnul normal, rămânând astfel luni sau chiar ani de zile. O altă cauză de hipersomnie recurentă la intervale lungi este tulburarea periodică a ciclului somn-veghe întâlnită uneori la echipajele aeronautice.

Tratament

Atacurile de somn narcoleptic şi somnolenţa diurnă sunt mult ameliorate în majoritatea cazurilor de administrarea amfetaminelor (5–40 mg zilnic) sau mazindolului (2–8 mg zilnic). În ciuda posibilelor erori în aplicare şi a efectelor secundare nedorite în tratamentul de durată, în prezent aceste droguri sunt singurele eficiente. În fapt, deşi unii pacienţi dezvoltă toleranţă şi necesită doze progresiv crescânde, dependenţa la narcoleptici este rară. Aceste droguri nu influenţează catalepsia, dar antidepresivele triciclice precum clorimipramina (10–150 mg pe noapte) pot aboli atât cataplexia cât şi paralizia nocturnă. Clorimipramina poate fi folosită în asociere cu amfetaminele, cu condiţia monitorizării tensiunii arteriale.

Bibliografie

Guilleminault, C. *Obstructive sleep apnea syndrome in children*. În: *Sleep and its disorders in children*. (ed. C. Guilleminault), Raven Press, New York, 1987, 213-24.

Guilleminault, C. and Dement, W.C. (ed.) *Sleep apnea syndromes*. Alan Liss, New York, 1978.

Guilleminault, C., Dement, W.C. and Passonant, P. (ed.) *Narcolepsy*. În: *Spectrum Publications*, New-York, 1976

Moore-Ede, M.C., Czeisler, C.A. and Richardson, C.S. *Circadian time-keeping in health and disease*. În: *New England Journal of Medicine*, 1983, 309, 469-76.

Parkes, J.D. *Daytime drawsiness*. În: *Lancet*, 1981, 1213.

Parkes, J.D. *Sleep and its disorders*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1985.

Parkes, J.D. *The parasomnias*. În: *Lancet*, 1986,2, 1021-4.

4.4. Coma

M.J.G. Harrison

(Traducerea: Inimioara Cojocaru şi Virgil Apostol)

Acest subcapitol descrie ordinea investigaţiilor neurologice şi cum se ajunge la diagnostic.

Conştienţa este menţinută prin activitatea formaţiei reticulate a trunchiului cerebral (fig. 4.9). Coma poate fi datorată supresiei globale a funcţiilor neuronale sau prezenţei unei leziuni focale în trunchiul cerebral. Ultima poate fi o leziune intrinsecă, ca infarctul de trunchi cerebral, sau poate fi secundară unui proces expansiv de emisferă cerebrală (fig. 4.10). După primele etape esenţiale în îngrijirea pacientului inconştient – menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii, menţinerea echilibrului hidroelectrolitic, atitudinea asupra leziunilor care ameninţă viaţa şi rezolvarea problemelor cardio-respiratorii – anamneza şi examinarea trebuie să fie direcţionate în scopul de a deosebi cauzele globale şi metabolice ale comei de acelea cu originea la nivelul trunchiului cerebral. Este important să se detecteze cazurile al căror nivel de conştienţă redus este secundar compresiunii trunchiului cerebral, pentru că poate fi necesară o atitudine neurochirurgicală urgentă în tratarea unui proces expansiv supratentorial.

Anamneza

Anamneza poate aduce date importante. Pacientul poate să fi avut o criză epileptică, coma fiind numai o stare tranzitorie după o criză de *grand mal*; sau pacientul poate să fi căzut la podea, ţinându-se cu mâinile de cap ca şi când ar fi fost lovit de o cefalee severă, ceea ce sugerează hemoragia subarahnoidiană. O cutie golită de medicamente sau bănuiala unei depresii poate sugera o supradoză medicamentoasă, iar o anamneză de diabet obligă rapid la evaluarea comei cetozice sau a hipoglicemiei. Simptomele mentale vagi şi cefaleea de câteva săptămâni indică suspiciunea unei tumori care determină comă prin compresiune asupra trunchiului cerebral. Legătura telefonică cu aparţinătorii sau personalul medical care s-a ocupat de pacient pot fi relevante şi eficiente.

Evaluarea clinică

Examinarea generală

Aceasta poate oferi elemente utile pentru etiologia comei. Hipertermia sugerează meningita sau coma metabolică care complică infecţiile; hipotermia sugerează hipotiroidismul sau coma hipotermică primară. Hipertensiunea poate fi datorată unor cauze cerebrale, după cum encefalopatia hipertensivă poate explica tulburări ale conştienţei. Hipotensiunea poate acompania o septicemie, o hipovolemie sau o reducere a eficienţei ventriculului stâng. Cianoza, paloarea sau culoarea roşie-violacee a intoxicaţiei cu carboxihemoglobină vor sugera probleme metabolice; traumatismele craniocerebrale pot fi evidenţiate de echimoză în monoclu sau echimoză retroauriculară care pot atesta existenţa unor contuzii sau dilacerări cerebrale.

Nivelul comei

Determinarea repetată a nivelului comei este importantă întrucât deteriorarea progresivă sugerează suferinţa rostro-caudală a trunchiului cerebral. Din contră, majoritatea pacienţilor cu cauze metabolice ale comei sau cu o leziune intrinsecă a trunchiului cerebral prezintă un nivel stabil al stării de comă sau ameliorarea acesteia. Pentru a determina modificările subtile ale nivelului de conştienţă, este necesară descrierea cu grijă a răspunsului pacientului la stimuli specifici. Cuvintele ca "semicomă" trebuie evitate întrucât ele sunt inexacte şi semnifică lucruri diferite pentru diferiţi examinatori. Scala comei a lui Jennett şi Teasdale este în general folosită şi depăşeşte aceste dificultăţi (tabelul 4.8). Aceasta înregistrează răspunsul pleoapelor, verbal şi al motilităţii membrelor la comenzi verbale, zgomote şi stimuli dureroşi. Deteriorarea poate fi rapid detectată, chiar dacă examinarea este efectuată de diferiţi observatori. De exemplu, un pacient ai cărui ochi se deschid dacă i se vorbeşte şi care la reexaminare deschide ochii numai la stimulare dureroasă iar răspunsul verbal constă într-un geamăt arată o deteriorare a stării sale de vigilenţă.

Semnele focale

Prezenţa hemiparezei sugerează posibilitatea unei leziuni emisferice cerebrale drept cauză a comei. Aceasta trebuie dedusă la pacientul inconştient, prin observarea asimetriilor la nivelul feţei în timpul expirului, a mişcărilor spontane ale membrelor, a tonusului muscular şi a răspunsurilor la stimuli dureroşi. Dacă se observă poziţii de decorticare sau decerebrare simetrice ca răspuns la stimuli dureroşi, nu se pot face aprecieri topografice despre leziune. Dacă, totuşi, răspunsurile sunt asimetrice, de exemplu flexia unui braţ şi extensia celuilalt, atunci ultima evidenţiază sediul hemiparezei. Rar, asimetriile de răspuns motor sunt secundare hipoglicemiei, hiponatriemiei sau insuficienţei hepatice. Majoritatea reflectă leziuni structurale la nivelul emisferelor cerebrale sau al trunchiului cerebral.

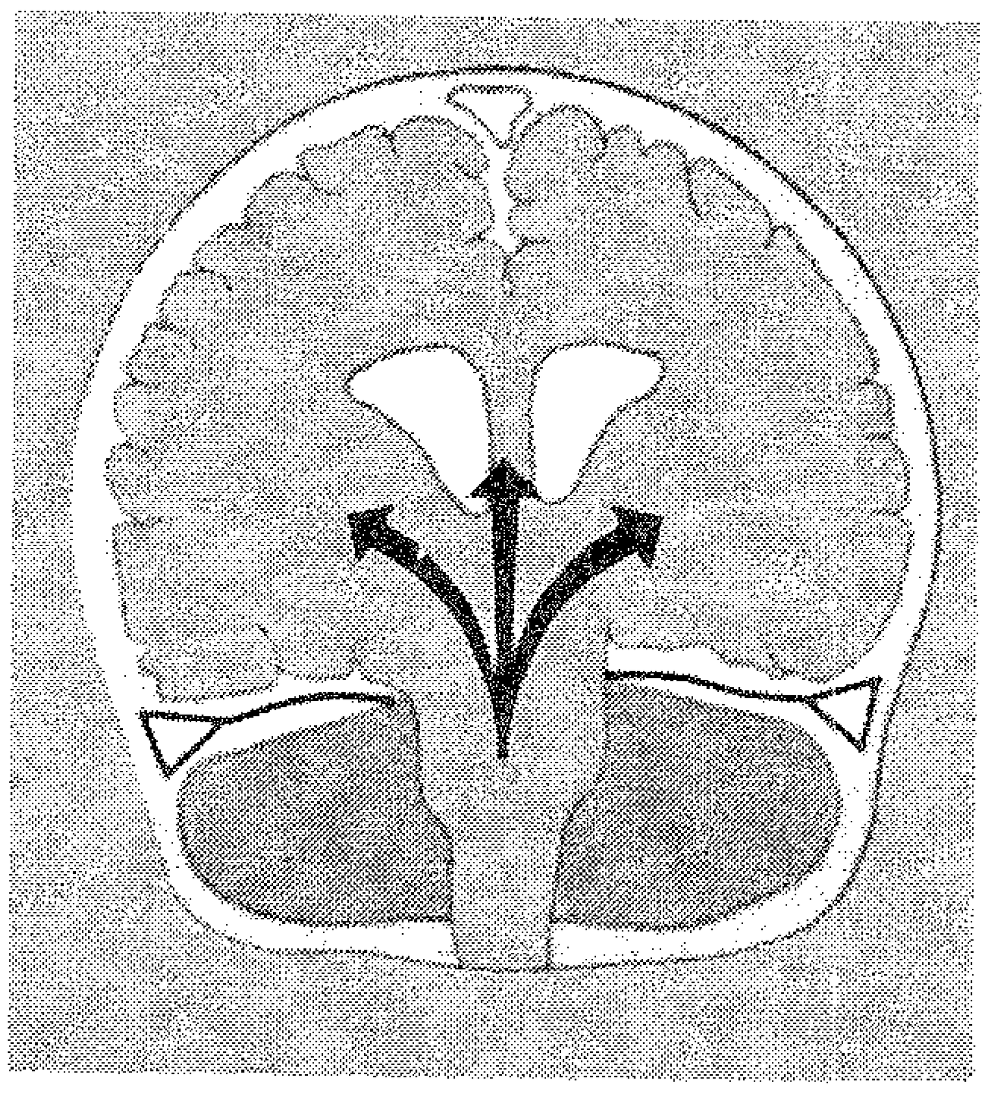


Fig. 4.9. Reprezentarea schematică a rolului formaţiei reticulate a trunchiului cerebral în menţinerea stării de veghe.

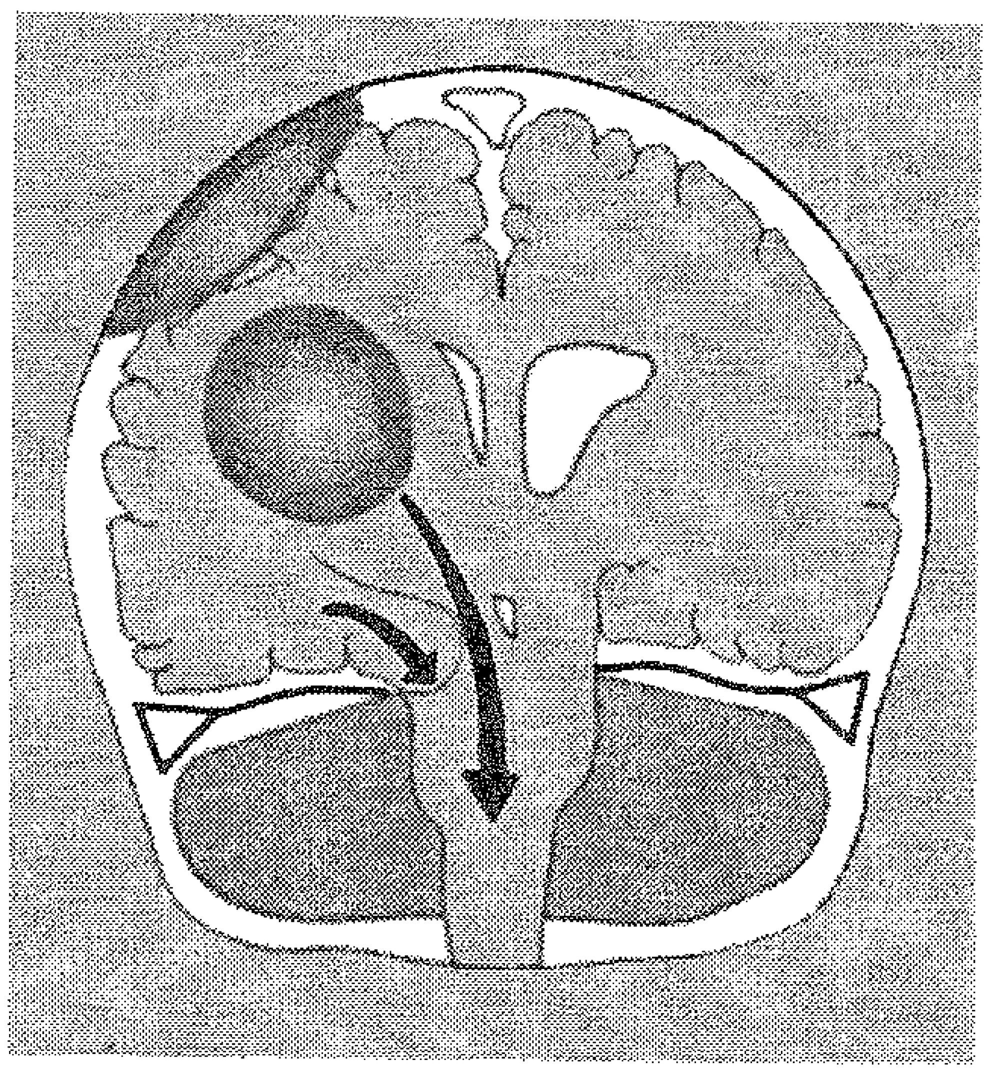


Fig. 4.10. Ilustrarea hernierii lobului temporal (săgeată mică) şi deplasarea regiunii superioare a trunchiului cerebral (săgeată mare) rezultante ale unei leziuni intracraniene extra- sau intracerebrale.

***Tabelul 4.8.* Scala Glasgow pentru evaluarea comei**

Deschiderea ochilor	Spontană	4
	La stimulare verbală	3
	La durere	2
	Răspuns absent	1
Răspunsul verbal	Adecvat	5
	Confuz	4
	Cuvinte neadecvate	3
	Sunete neinteligibile	2
	Răspuns absent	1
Răspunsul motor	Execută comenzile	6
	Localizează durerea	5
	Prin retragere	4
	Prin flexie la durere	3
	Prin extensie la durere	2
	Absenţa răspunsului	1

Semnele oculare

O parte importantă a examinării priveşte evaluarea reflexelor pupilare şi a mişcărilor oculare. Dacă aceste funcţii ale trunchiului cerebral sunt normale, cauza comei poate să fie metabolică sau secundară unei boli generale. Leziunile structurale la nivelul trunchiului cerebral, locale sau secundare, se manifestă prin abolirea reflexelor pupilare şi anomalii ale motilităţii oculare. Hernierea transtentorială a lobului temporal determină compresiunea perechii a treia, astfel încât o pupilă cu midriază fixă este un indiciu al prezenţei unei leziuni ipsilaterale compresive. Hernierea centrală a trunchiului cerebral prin hiatusul tentorial reflectă un gradient de presiune între regiunea supratentorială care conţine un proces expansiv şi fosa posterioară. Un astfel de gradient de presiune este accentuat dramatic şi periculos prin puncţia lombară. Hernierea centrală determină compresiunea progresivă a trunchiului cerebral cu pierderea răspunsurilor pupilare şi apoi anomalii ale mişcărilor oculare trecând de la mişcări oculare conjugate pe orizontală la stadiul de mişcări oculare disociate sau paralizii unilaterale ale privirii şi, în final, la imobilitatea totală a globilor oculari. Mişcările oculare la pacientul inconştient sunt testate prin întoarcerea capului în sens opus devierii conjugate a globilor oculari sau prin injectarea apei reci în meatul auditiv extern contralateral devierii, pentru a determina supresia unilaterală a stimulării vestibulare tonice asupra centrilor oculomotilităţii din trunchiul cerebral. Pacienţii cu comă metabolică profundă pot prezenta abolirea mişcărilor oculare, dar pot avea reflexe pupilare. În hernierea centrală, reflexele pupilare sunt abolite, iar mişcările oculare sunt anormale sau abolite. Anoxia poate determina midriază fixă bilaterală cu comă secundară leziunilor neuronale difuze.

Respiraţia

S-au spus puţine lucruri despre tipurile respiratorii, întrucât acestea prezintă valoare diagnostică limitată. Respiraţia profundă sugerează acidoza, ca în coma diabetică, respiraţia regulată dar superficială sugerează depresia respiratorie prin supradoză de medicamente, iar respiraţia Cheyne-Stokes nu prezintă semnificaţie diagnostică. Toate aceste abateri de la modelul respirator normal, dacă nu sunt datorate afecţiunilor respiratorii, sugerează o oarecare afectare a trunchiului cerebral.

Diagnosticul tipului şi cauzei comei

Deosebirea între cele trei mari categorii de comă enumerate în tabelul 4.9 poate să fie efectuată prin observarea la patul bolnavului. Caracteristicile clinice asociate şi investigaţiile speciale ca EEG şi CT sunt utilizate pentru a obţine diagnosticul etiologic al comei (tabelul 4.10). Dacă coma pare a fi de tip metabolic şi nu au fost diagnosticate afecţiuni sistemice sau intoxicaţii medicamentoase trebuie să se examineze LCR. Atât meningita cât şi hemoragia subarahnoidiană pot determina comă, iar redoarea de ceafă poate lipsi dacă coma este profundă. Dacă există semne focale sau dacă se detectează edem papilar, este contraindicată puncţia lombară până când examenul CT, RMN, EEG sau angiografia exclud o leziune expansivă. Alte investigaţii care pot fi utilizate, dacă diagnosticul este dubios, sunt presiunea parţială a gazelor sanguine arteriale, ureea, electroliţii, testele funcţionale hepatice, osmolaritatea, cortizolul şi funcţiile tiroidei. Glicemia trebuie întotdeauna să fie dozată, întrucât corecţia întârziată a hipoglicemiei poate determina sechele neurologice permanente severe. EEG poate fi utilă pentru detectarea encefalitei, în special cea cu virus *Herpes hominis*, unele tipuri de come metabolice ca cea secundară encefalopatiei hepatice şi în statusul epileptic.

Dacă este suspectată o leziune focală, CT sau RMN sunt necesare pentru a vedea dacă este un caz abordabil neurochirurgical ca hematomul subdural sau meningiomul. La nivelul fosei posterioare, hemoragia cerebeloasă poate determina o comă rapid evolutivă secundară compresiunii pontine

locale. Aceasta poate determina într-un stadiu precoce ataxie unilaterală şi poate fi recunoscută prin prezenţa paraliziei oculare de lateralitate în absenţa unei hemipareze contralaterale la un pacient la care nivelul conştienţei se degradează. Intervenţia chirurgicală este indicată pentru toate leziunile focale cu excepţia micilor hematoame. Hemoragia pontină determină comă cu abolirea mişcărilor oculare orizontale şi pupile punctiforme care încă mai reacţionează la lumină puternică. Există semne de afectare a căilor lungi şi pacienţii prezintă frecvent hiperpirexie. Intervenţia chirurgicala este rareori posibilă. Hemoragia cerebrală masivă care determină coma este, de asemenea, inoperabilă.

Situaţii înrudite

Starea confuzională

Pacienţii cu o stare confuzională acută prezintă o reducere şi labilitatea atenţiei. Ei apar frecvent perplecşi şi au dificultate în urmărirea întrebărilor şi comenzilor. Memoria lor este săracă şi au unele probleme de orientare. Ei tind să interpreteze greşit ceea ce văd. Debutul acut al unei astfel de stări cu somnolenţă variabilă şi neatenţie se datoreşte, de obicei, intoxicaţiilor endogene şi diagnosticul depinde de definirea bolii de bază. Cauzele psihiatric pure ale confuziei şi demenţa în stările sale precoce nu afectează nivelul de vigilenţă, aşa încât identificarea stării de somnolenţă este cel mai important factor de diagnostic diferenţial.

Delirul

Acesta este determinat, de obicei, de cauze toxice sau metabolice, precum sevrajul alcoolic sau barbituric şi insuficienţa hepatică sau de encefalite. Poate fi observat în remisiunea după traumatisme craniocerebrale. Există, ca şi în stările confuzionale , dezorientare, confuzie, atenţie redusă, dar tabloul este predominat de agitaţie, iritabilitate, frică, iar dezorientarea este mai accentuată. Iluziile şi halucinaţiile vizuale predomină (halucinaţiile auditive sunt mai frecvent observate în psihoze).

Sindromul "locked-in"

Dacă pacienţii prezintă paralizia vocalizării, a limbajului şi a motilităţii feţei şi membrelor, ei par inconştienţi dar de fapt nu sunt. Ei sunt capabili să perceapă durerea pentru că aplicarea de stimuli adecvaţi produce midriază. Frecvent, pacienţii prezintă leziuni ale regiunii ventrale ale punţii sau bulbului, datorită (de exemplu) sclerozei multiple sau accidentului vascular cerebral. De obicei, poate fi stabilită o oarecare comunicare. Ei pot clipi sau pot mobiliza globii oculari pe verticală, ceea ce poate fi codificat cu "da" şi "nu" la întrebările personalului medical şi pot conversa astfel într-un mod limitat. O incapacitate similară poate surveni în miastenia gravis sau în sindromul Guillain-Barré, dar evoluţia lor particulară nu ridică problema de a afla dacă pacientul este vigil sau nu. EEG poate ajuta în a evidenţia starea vigilă, reactivă la stimuli externi.

Mutismul akinetic

Acesta se aseamănă cu sindromul " locked-in", pacientul fiind mut şi imobil, deşi aparent este vigil. Totuşi, nu poate fi stabilită vreo comunicare iar pacientul prezintă incontinenţa urinară şi fecală. Cauzele obişnuite sunt leziunea bilaterală a lobului frontal, leziuni difuze anoxice sau o mică leziune în formaţia reticulată a trunchiului cerebral.

Lipsa de răspuns psihogenă

Mutismul şi absenţa răspunsului la factorii din jur pot fi observate în boli psihiatrice precum catatonia, depresia sau isteria. În aceste situaţii, reflexele pupilare sunt normale şi stimularea calorică otica provoacă nistagmus ca la subiectul normal. EEG evidenţiază un model de vigilitate (din contră, pacienţii cu mutism akinetic de natură organică prezintă EEG dominată de activitate cu unde lente).

***Tabelul 4.9.* Diagnosticul comei**

Tipul diagnosticului	Caracteristicile diagnosticului
A. Metabolic	Răspuns pupilar normal Mişcări oculare normale sau absente dependente de profunzimea comei Respiraţie Cheyne-Stokes sau respiraţie cetozică Semne simetrice la nivelul membrelor, de obicei hipotone
B. Trunchi cerebral: leziuni intrinsece	De la debut: – răspunsuri pupilare anormale – mişcări oculare anormale – model respirator anormal – semne de nervi cranieni – semne bilaterale ale căilor lungi
C. Trunchi cerebral : leziuni compresive	Edem papilar Hemipareză Progresiv: – absenţa răspunsurilor pupilare – absenţa mişcărilor oculare – model respirator anormal şi/sau – semne ale fibrelor lungi – apariţia paraliziei de nerv cranian III

Tabelul 4.10. **Cauzele comei**

Metabolice	Supradoză medicamentoasă Ischemie/hipoxie Diabet Hipoglicemie Insuficiență cardiacă Insuficiență respiratorie Insuficiență renală	Insuficiența hepatică Hiponatriemie Hipercalcemie Sepsis Alcool Encefalopatia Wernicke Intoxicație cu CO
Afectarea intracraniană difuză	Traumatisme craniene Meningite Hemoragie subarahnoidiană Encefalite Epilepsie Encefalopatia din hipertensiune arterială Malarie cerabrală	
Leziune emisferică cerbrală (cu compesiunea trunchiului cerebral	Infarct cerebral Hemoragie cerebrală Hematom subdural Hematom extradural Abces Tumoare	
Leziuni de trunchi cerebral	Infarct de trunchi cerebral Hemoragie de trunchi cerebral Tumoare/ abces Infarct/ hemoragie cerebeloase	

Starea vegetativă cronică

(vezi subcapitolul 4.5)

Supraviețuirea prelungită după traumatisme craniocerebrale severe sau anoxii cerebrale poate determina dezvoltarea acestei stari. Nu există vreo dovadă a reluării funcțiilor superioare, dar apar cicluri EEG de veghe. Unii pacienți sunt akinetici, alții nu. Ochii se pot deschide la stimulare verbală. Respirația spontană și menținerea presiunii sanguine asigură continuarea vieții, până când survine moartea prin complicații precum bronhopneumonia. La necropsie, trunchiul cerebral este relativ neafectat, dar regiuni anterioare ale creierului evidențiază leziuni întinse. În cortex se observă, de obicei, necroză laminară.

Prognosticul remisiunii din coma netraumatică

Prognosticul este rezervat când coma persistă peste 6 ore. Revenirea după coma netraumatică este improbabilă dacă răspunsurile pupilare și reflexele craniene sunt încă absente la 24 ore, dacă cel mai bun răspuns motor la trei zile este cuprins între 3 și 1 după scala Glasgow și dacă mișcările oculare spontane nu revin în 7 zile. Severitatea comei evaluată după scala Glasgow este predictivă ținând cont de etiologie. Coma indusă medicamentos prezintă evoluția cea mai bună, anoxia, ischemia și accidentele vasculare cerebrale cea mai proastă, iar cauzele metabolice ocupă poziții intermediare. Din nefericire, la unele cazuri individuale, prognosticul este nesigur și trebuie avute rezerve în acest sens.

Bibliografie

Bates, D. (1991). *Defining prognosis in medical coma.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 54, 569-71.

Bates, D. (1993). *The management of medical coma.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 56, 589-98.

Plum, F. and Posner, J.B. (1980). *Diagnosis of stupor and coma.* (3rd edn). F.A. Davis, Philadephia.

Sacco, R.L., Van Goot, R., Mohr, J.P., and Hauser, W.A. (1990). *Non-traumatic coma* 47, 1181-4.

Shewman, D.A. and De Giorgio, C.M. (1989). *Early prognosis in anoxic coma.* În: *Neurologic Clinics* 7, 823-43.

4.5. Moartea cerebrală și starea vegetativă

B. JENNETT

(*Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol*)

Resuscitarea cardiopulmonară și terapia intensivă ocupă azi un loc obișnuit în spitale de urgență din țările dezvoltate și dacă ele sunt utilizate adecvat pot duce la recuperarea completă și supraviețuirea îndelungată a pacienților. Dar prețul acestor succese poate fi, la un număr mare de pacienți, prelungirea procesului morții de la câteva minute la mai multe zile, sau poate duce la supraviețuire de luni sau ani în stare vegetativă, pe care unii au descris-o ca pe "o moarte vie". Acest preț poate fi foarte mare dacă nu se știe când trebuie inițiat, continuat sau oprit un tratament intensiv ținând cont de șansele de supraviețuire ale celui în suferință. Problema este foarte importantă. Spitalul american care a inițiat dispoziția "nu resuscitați" * a găsit zece ani mai târziu că o treime din pacienții internați care au murit în spital fuseseră supuși la una sau mai multe încercări de resuscitare cardiopulmonară.În Marea Britanie, unde paturile de reanimare sunt mai puține decât în S.U.A., se estimează că, anual, sunt 2000 de cazuri de moarte cerebrală; probabil să fie mult mai multe la care s-au făcut încercări prelungite de resuscitare deși, categoric, erau cazuri de moarte cerebrală. Se pare că în viitor vor fi mai mulți paciețí în aceste situații dacă nu se vor stabili reguli precise pentru continuarea resuscitării la unii pacienți și pentru abandonarea acesteia la alții, de îndată ce este recunoscută moartea cerebrală ireversibilă. Din fericire, azi există date din care derivă criterii valabile pentru recunoașterea morții cerebrale și a stării vegetative. Societatea trimite semnale medicilor atât în Marea Britanie cât și în S.U.A., cerându-le să contraindice insistența inutilă cu resuscitarea dacă nu există nici un beneficiu potențial. Nu putem fi capabili să anticipăm frecvența acestor excese, a căror natură este un produs secundar al inovației tehnologice medicale, dar putem în cele din urmă să insistăm numai unde este necesar.

Multe din controversele despre moartea cerebrală azi cunoscute iau naștere din ideea falsă despre natura morții. Numai când conceptele asupra morții au fost clarificate, criteriile în consonanță cu acestea au fost acceptate cu încredere. Primul concept este că moartea este un proces și nu un eveniment, că organele încetează să funcționeze în câteva etape și ceea ce se observă în momentul decesului este consecința unor procese deja desfășurate. Decesul survine atunci când corpul ca întreg încetează ireversibil să funcționeze, dar aceasta nu implică faptul că toate organele (chiar și celulele) au murit deja. Este stabilită succesiunea obișnuită a verigilor care determină moartea. Cel mai frecvent, cordul este primul care devine insuficient și, în câteva minute, hipoxia determină suferința trunchiului cerebral; apoi se oprește stimularea respiratorie și încetează respirația. Mult mai puțin frecvent insuficiența respiratorie este primară, trunchiul cerebral nu mai este funcțional iar cordul mai poate funcționa în aceste condiții încă 15–30 minute. Deși resuscitarea pentru stopul cardiac sau respirator poate fi un succes deplin, uneori este

* DNR - " do not resuscitate" în limba engleză (n.t.).

prea târziu pentru a salva cortexul cerebral, care este mult mai vulnerabil la hipoxie decât trunchiul cerebral; pacientul supravieţuieşte într-o stare zisă vegetativă. Aceasta poate rezulta, de asemenea, secundar traumatismului cerebral, deci în absenţa stopului cardiorespirator. Uneori, resuscitarea este prea tardivă chiar şi pentru supravieţuirea trunchiului cerebral, dar cordul continuă să bată, întrucât miocardul este mult mai rezistent la hipoxie decât trunchiul cerebral. Mult mai frecvent, această asociere de moarte cerebrală, ventilaţie menţinută mecanic şi activitate cardiacă spontană (sindromul morţii cerebrale) este rezultatul unor leziuni severe intracraniene primare. Respiraţia se opreşte prin disfuncţia trunchiului cerebral, dar ventilaţia mecanică este continuată în speranţa că leziunile intracraniene vor fi reversibile. Uneori resuscitarea respiratorie promptă este recunoscută pe bună dreptate ca fiind salvatoare. Când leziunile cerebrale nu sunt reversibile rezultatul acestor eforturi este nul şi se produce moartea cerebrală.

Moartea cerebrală

Leziunea principală este pierderea ireversibilă a funcţiilor trunchiului cerebral cu pierderea ulterioară a controlului asupra centrilor inferiori responsabili de a coordona respiraţia şi cu absenţa activării cortexului cerebral prin căile reticulate ascendente. Excepţie făcând hipoxia sistemică ca factor iniţial de suferinţă a cortexului cerebral, acesta poate fi structural intact şi pe EEG pot fi detectate porţiuni de activitate bioelectrică. Totuşi, acest fapt nu determină dezacorduri privind inevitabilitatea apariţiei unei asistolii cardiace spontane în intervalul de câteva zile care poate duce la moartea trunchiului cerebral. Primele definiţii ale morţii cerebrale conform criteriilor Harvard, din 1968, menţionau că sistemul nervos trebuie să fie mort în totalitate cu trasee EEG plate şi cu absenţa oricărei activităţi motorii. Dar măduva spinării este mai rezistentă la hipoxie şi este neafectată de leziuni intracraniene care ating trunchiul cerebral, astfel încât reflexele spinale persistă frecvent după moartea cerebrală. Într-adevăr, mişcările reflexe ale membrelor devin uneori mai active dacă ventilaţia este menţinută peste 24 ore după ce trunchiul cerebral a încetat să mai funcţioneze. S-a sugerat că incertitudinile şi neînţelegerile ar putea fi îndepărtate, dacă starea ar fi denumită moarte a trunchiului cerebral dar termenul consacrat de moarte cerebrală este dificil de înlocuit după un sfert de secol.

Din punct de vedere practic, dacă trunchiul cerebral este mort, întreg creierul este mort. În ambele situaţii, persoana este moartă. Cu mult timp în urmă, în anul 1970, statul Kansas a promulgat prima lege asupra morţii cerebrale şi Finlanda a fost în fruntea Europei un an mai târziu. În anul 1983, 16 state americane aveau o astfel de lege şi şase dintre excepţii aveau precedente juridice pentru acceptarea morţii cerebrale ca indicator al decesului legal. Marea Britanie este mai puţin susceptibilă de a-şi considera juriştii pioneri în această privinţă; numai în 1979, Memorandumul Colegiului Medical Regal a statuat că moartea poate fi declarată dacă este diagnosticată moartea cerebrală şi nu mai târziu, când se opreşte cordul. Aceasta a îndepărtat orice ambiguitate asupra acţiunii medicului care întrerupe ventilaţia după diagnosticul morţii cerebrale. El este pur şi simplu oprit să facă acte lipsite de utilitate pentru cineva care este deja mort, ceea ce este diferit de lipsirea de asistenţa medicală pentru cineva care este grav bolnav, astfel încât să i se grăbească sfârşitul.

Cauzele şi frecvenţa morţii cerebrale

Datele despre epidemiologia morţii cerebrale s-au obţinut din studii asupra donării de organe, deşi aceasta se aplică numai unei subgrupe de astfel de pacienţi.

Aproape jumătate din cauzele morţii cerebrale în Marea Britanie sunt urmarea traumatismelor craniocerebrale, insuficienţa respiratorie survenind după ore sau zile de tratament intensiv. Aceasta poate fi datorată distorsionării trunchiului cerebral de către un hematom intracranian compresiv care poate fi evacuat chirurgical, dar, mai frecvent, rezultă din asocierea edemului cerebral cu perfuzia cerebrală redusă. Circa o treime dintre cazurile de moarte cerebrală este asociată cu hemoragia intracraniană spontană, fie anevrism rupt la persoane tinere, fie hemoragie hipertensivă la pacienţi vârstnici. Moartea cerebrală este în mod deosebit posibilă când hemoragia subarahnoidiană recurentă survine la un pacient care aşteaptă în spital pentru investigaţii sau pentru intervenţie chirurgicală, situaţie pentru care este necesar să fie pregătit un aparat de ventilaţie artificială. Celelalte cazuri de moarte cerebrală sunt secundare ineficienţei tratamentului într-o gamă de boli neurologice (de exemplu tumori sau infecţii), sau după eşecul resuscitării cardiopulmonare de cauze extracraniene. Studiul sistematic al morţii cerebrale în Marea Britanie a evidenţiat că trei sferturi din cazuri survin în spitalele neuniversitare care nu au unitate neurochirurgicală. Criteriile pentru diagnosticul morţii cerebrale necesită, de aceea, să fie uşor de apreciat; ele nu ar trebui să fie aplicate numai de neurochirurg, de neurolog, sau să depindă de investigaţii care sunt făcute numai în centrele regionale specializate în neurologie sau neurochirurgie.

Criterii de diagnostic

S-a subliniat în mod neadecvat că absenţa totală a funcţiilor cerebrale este cheia confirmării diagnosticului de moarte cerebrală, ceea ce a deturnat atenţia de la procesele succesive care au loc până la instalarea morţii cerebrale propriu-zise. În această ultimă situaţie menţionată, pacientul este apneic, în comă profundă, datorată modificărilor structurale ireversibile din creier, ceea ce implică excluderea certă a unor stări reversibile de depresie a funcţiilor trunchiului cerebral. De obicei este clară o leziune structurală cerebrală fie că este vorba de un traumatism craniocerebral, de o hemoragie intracraniană sau de o leziune mai puţin acută a parenchimului cerebral. Ireversibilitatea unei astfel de leziuni este stabilită pe baza lipsei de ameliorare în timp sub un tratament adecvat (corecţia hipotensiunii arteriale sistemice, a hipoxiei, a hipertensiunii intracraniene). Alţi factori care pot determina suspendarea numai temporară a funcţiilor trunchiului cerebral sunt unele medicamente, drogurile, inclusiv alcoolul, relaxantele neuro-musculare şi factori fiziologici ca hipotermia sau dereglările metabolice importante. Prima categorie (medicamente, droguri, relexantele neuromusculare) pot complica aspectul clinic al unor leziuni structurale cerebrale dar, rareori, pot să determine confuzii diagnostice serioase. De exemplu, când un pacient este găsit inconştient şi nu există o anamneză corectă, poate deveni necesară analiza toxicologică (medicamente, droguri) care să infirme o suspendare a funcţiilor trunchiului cerebral; durata efectuării probelor toxicologice este suficientă pentru a întârzia o eventuală diagnosticare greşită a morţii cerebrale.

Testele care indică absenţa funcţiilor trunchiului cerebral sunt simple şi uşor de interpretat. Reflexul fotomotor, reflexul corneean şi grimasările la stimuli dureroşi trebuie să fie abolite; la fel reflexul de tuse constatat la introducerea sondei traheale şi

reflexele calorice vestibulo-oculare. Numai dacă la aceste teste nu s-au obţinut răspunsuri, se verifică dacă bolnavul este apneic prin suspendarea ventilaţiei asistate până la creşterea $PaCO_2$ la 60 mm Hg cu asigurarea pasivă pe sondă traheală a unui flux de O_2 de 6 l/min. Se atestă apneea dacă bolnavul nu schiţează mişcări respiratorii la testări repetate pentru a exclude orice posibilitate de eroare. Repetarea tuturor testelor amintite mai sus se face la intervale de maximum 1/2 oră.

Validarea acestor criterii s-a făcut pe mii de cazuri cu câţiva ani înainte ca medicii să aibă destulă încredere pentru a întrerupe asistarea respiratorie la pacienţii cu moarte cerebrală, ţinând cont de faptul, deloc neglijabil, că inima continuă să bată până la 14 zile, în medie 2–4 zile după moartea cerebrală. Totuşi, conceptul de mai sus nu este împărtăşit de toţi medicii; pentru unii, activitatea cardiacă automată este încă un semn confient de viaţă, concepţie veche care nu dispare uşor. Acest fapt, împreună cu unele îngrijorări publice asupra transplantelor de organe, mai ales de inimă, a determinat apariţia prin anii 1970 a unor suspiciuni că medicii ar fi tentaţi să diagnosticheze moartea cerebrală cu oarecare uşurinţă, prematur, pentru a avea la dispoziţie organe pentru transplant. Adevărul este că, aşa cum afirmă frecvent chirurgii din secţiile de transplant, puţini dintre pacienţii cu moarte cerebrală devin donatori de organe. Dar, chiar dacă nu s-ar urmări problema transplantelor de organe, manevra de întrerupere a asistării respiratorii ar fi de luat în consideraţie în caz de moarte cerebrală. În anii 1970 au apărut în literatura nemedicală comunicări sporadice despre pacienţi care şi-au revenit după presupuse morţi cerebrale. Cazurile au fost mediatizate prin anii 1980 la BBC. De aceea, a fost nevoie ca, în ediţia a II-a a Codului de Practică al Departamentului de Sănătate din Marea Britanie, să fie reafirmate criteriile de apreciere a morţii cerebrale elaborate de Colegiul Regal şi publicate în anul 1976. De atunci, conceptul de moarte cerebrală a fost mai larg acceptat de medici şi public, cu consecinţa diagnosticului precoce şi a încetării asistenţei respiratorii la cazurile cert diagnosticate.

Nu în cele din urmă, este important a fi sensibili la neînţelegerea care poate apărea în domeniul delicat al luării deciziei în medicină. Probabil că cea mai frecventă situaţie este când unei familii i se comunică imediat după un episod acut de leziune cerebrală că revenirea este “aproape fără speranţă”. Reanimarea unor asemenea pacienţi este uneori cu succes, iar în cazul contrar ea nu ar trebui continuată; dar, uneori, rudele pot ridica ele însele problema donării organelor. Mai degrabă decât a se răspunde că această ofertă este bine venită dar prematură, medicii sau infirmierele pot fi atraşi în discuţii asupra procedurilor implicate dacă moartea cerebrală se produce. Este uşor de observat cum apare apoi ideea că “ei aproape i-au prelevat rinichii”. Acelaşi lucru se poate întâmpla în cazul în care nu s-a suspectat iniţial efectul unor droguri supresoare asupra trunchiului cerebral, iar depresia acestuia s-a dovedit tranzitorie. Ocazional, doctorii nefamiliarizaţi cu moartea cerebrală consideră această stare ca expresie a altor stări de inconştienţă, ca starea vegetativă. Dar activitatea trunchiului cerebral exclude orice confuzie. Uneori, un pacient cu moarte cerebrală este suspectat de necunoscătorii din jur că este încă viu din cauza persistenţei reflexelor spinale – o falsă înţelegere care poate fi prevenită prin explicaţiile necesare date tuturor martorilor.

Cea mai bună precauţie pentru a evita această neplăcere este un ghid scris la îndemâna unor medici cu experienţă. Experienţa medicală este mai importantă pentru stabilirea diagnosticului de bază în cazul morţii cerebrale decât pentru testarea prezenţei acesteia cu ajutorul testelor funcţionale de trunchi cerebral. Rapiditatea stabilirii diagnosticului cauzal şi a celui de moarte clinică şi rapiditatea asigurării că starea nu este reversibilă sunt factorii importanţi de siguranţă pentru prestaţia medicului. Timpii necesari stabilirii diagnosticului sunt variabili: cel puţin 6 ore, dar în medie 12–24 ore. Mai puţin timp este necesar unui pacient cu diagnosticul stabilit care face o recidivă (de exemplu recidivarea unei hemoragii subarahnoidiene după o angiografie); un timp mai îndelungat este necesar pentru pacientul găsit în stare de comă, fără anamneză, cu suspiciune de ingestie de droguri.

În trecut, unii clinicieni au căutat suport diagnostic în investigaţiile de laborator desemnate să evidenţieze fie oprirea circulaţiei cerebrale, fie absenţa activităţii bioelectrice cerebrale. Testele circulatorii sunt complexe şi nu fără risc, în timp ce EEG este de multe ori importantă şi nu implică vreun hazard. Dar, criticii susţin că EEG este nerelevantă şi potenţial înşelătoare, întrucât ea reflectă activitatea la nivelul cortexului cerebral şi nu la nivelul trunchiului cerebral şi asigurarea unei înregistrări corecte poate fi dificilă din punct de vedere tehnic în mediul electric activ al unei secţii de terapie intensivă. Criteriile folosite în Marea Britanie pentru diagnosticul morţii cerebrale specifică faptul că EEG nu este necesară, în timp ce recomandările americane mai recente statutează utilizarea ei opţională. Totuşi, în 1984, două treimi din neurochirurgii şi neurologii americani întrebaţi, încă mai foloseau EEG printre criterii. Contrar Marii Britanii, unde normele naţionale au fost întărite în 1976, o treime din aceşti medici americani nu au urmărit in 1984 cazurile pe baza standardelor naţionale, deşi acestea fuseseră publicate în 1981. Elementele obişnuite ale practicii şi legislaţia privind moartea cerebrală în lumea întreagă au fost trecute în revistă de Pallis (1990). Ghidul pentru determinarea morţii cerebrale la copii după prima săptămână de viaţă a fost publicat în S.U.A. în 1987. El recomandă ca sub vârsta de un an să fie utilizate teste de laborator. Acestea sunt precauţii pentru exactitatea diagnosticului de moarte cerebrală în primele 7 zile de viaţă iar Colegiile Regale din Marea Britanie au declarat, în 1988, că organele nu trebuie să fie prelevate de la nou-născuţi în primele 7 zile de viaţă.

Acţiuni după diagnosticul morţii cerebrale

Există conceptul larg acceptat azi că dacă creierul este mort persoana este decedată. Aceasta poate ajuta la clarificarea situaţiei dacă un deces poate fi certificat înaintea întreruperii ventilaţiei. Unii medici sunt încă reţinuţi pentru a da acest diagnostic explicit şi deci să acţioneze logic şi legal prin deconectarea ventilatorului. Ventilaţia inutilă la pacienţii cu moarte cerebrală reduce resursele pentru terapie intensivă, deprivează pacienţii de o moarte demnă, prelungeşte inutil suferinţa aparţinătorilor şi este negativă pentru moralul colectivului medical. Pe lângă acestea, oportunitatea donării de organe pentru transplant este depăşită, întrucât insuficienţa circulatorie treptată determină ca aceste organe să devină inutilizabile pentru donare. Ar fi mai util pentru familia bolnavului, infirmiere, ceilalţi pacienţi din serviciul de terapie intensivă, dacă medicii ar acţiona mai prompt în recunoaşterea morţii cerebrale şi în obligatiile ce decurg din aceasta.

Starea vegetativă persistentă

Termenul a fost introdus, în 1972, de Jennett și Plum pentru a descrie situația clinică rezultată din abolirea funcției cortexului cerebral cu trunchiul cerebral funcțional. Pacienții vegetativi respiră spontan și nu sunt dependenți de ventilator; altă deosebire de moartea cerebrală este că ei pot supraviețui mulți ani, dacă sunt alimentați și îngrijiți adecvat. Cea mai frecventă cauză a supraviețuirii vegetative după o leziune cerebrală acută este traumatismul craniocerebral sever, mecanismul fiind leziunea axonală difuză severă care întrerupe conexiunile cortico-subcorticale pe o arie mare. În unele cazuri traumatice, leziunea cerebrală hipoxică secundară este un factor asociat. Cele mai multe cazuri netraumatice sunt secundare hipoxiei/ischemiei severe a creierului după stop cardiac, înec sau strangulare, în timp ce puține cazuri sunt secundare hipoglicemiei la diabetici. La necropsia acestor cazuri se găsește necroză neocorticală cu pierderea neuronilor corticali pe o suprafață mare. La copii infecția intracraniană este o cauză la fel de frecventă ca asfixia. Dacă acest termen a fost inițial aplicat supraviețuitorilor după leziuni cerebrale acute, azi este recunoscut că acest sindrom poate să survină în faza finală a bolii Alzheimer sau a demenței multiinfarct precum și la unii copii născuți cu defecte cerebrale congenitale devastatoare. După leziuni traumatice sau netraumatice care determină supraviețuiri vegetative, apare timp de mai multe luni o degenerare progresivă a fibrelor nervoase la distanță de locul leziunii inițiale, demonstrată prin colorație specială la necropsie și reflectate intravitam prin lărgirea progresivă a ventriculilor și a spațiilor subarahnoidiene vizualizate prin CT sau RMN. Modificările EEG sunt variabile dar, de obicei, se observă absența răspunsurilor evocate corticale la stimuli somestezici. PET evidențiază depresia severă a metabolismului glucozei în substanța cenușie corticală până la niveluri găsite numai în narcoza barbiturică profundă experimentală.

În practică, totuși, diagnosticul depinde de caracteristicile clinice înregistrate de observatori cu experiență pe o perioadă de timp. Pacientul prezintă perioade lungi de deschidere spontană a ochilor (de aceea este inadecvată denumirea acestei stări comă ireversibilă sau prelungită). Ochii pot urmări un obiect în mișcare și capul se întoarce reflex la un zgomot brusc care produce reacția de tresărire. Cele patru membre sunt paralizate și spastice, păstrând reflexele de postură și de retragere. Fața poate grimasa și se poate auzi un geamăt, dar niciodată cuvinte. Nu există răspuns cu sens la stimuli externi sau comportamente învățate, nici semne ale gândirii elaborate. Se poate trage concluzia că, deși treji, acești pacienți nu sunt conștienți și nu simt disconfort la durere. E necesar să fie deosebiți de pacienții cu sindrom "locked-in" care sunt conștienți și pot comunica numai prin mijloace motorii reziduale, adică prin clipit sau prin mișcări oculare de verticalitate.

Pacienții cu stare vegetativă pot, după perioade variabile de timp, să prezinte ameliorări. Un număr substanțial de cazuri posttraumatice își pot câștiga independența după o lună de stare vegetativă, mai puțini după trei luni, copiii recuperând mai ușor. Alții recuperează un anumit grad de conștiență, devenind sever incapacitați și dependenți. Deși există comunicări sporadice privind recuperarea tardivă cu grad limitat, există un consens că, după un an, starea vegetativă poate fi considerată permanentă. O dată ajuns în acest stadiu, se ridică probleme etice și economice dacă este înțelept să se continue tratamentul de menținere a vieții. Există dovezi certe că multe persoane privesc supraviețuirea în această stare mai proastă decât moartea, fiind o existență nedemnă și fără beneficiu pentru pacient și un stres pentru familie. Supraviețuirea este posibilă 10–20 ani sau mai mult, cu o alimentație și un nursing adecvate.

Câteva grupuri de opinie au declarat că este adecvat ca acești pacienți să fie lăsați să moară prin scoaterea sondei nasogastrice. În S.U.A., multe cazuri au fost aduse în instanță, unele la Curtea Supremă, cu cererea de a se scoate sonda de alimentație. Aceste instanțe au fost de acord cu aceasta și au indicat că analiza judiciară nu trebuie să fie mult timp prelungită înaintea unei astfel de acțiuni, cu excepția cazurilor de dispută între eventuale părți implicate.La sfârșitul anului 1992, primul caz testat medico-legal din Marea Britanie a ajuns în fața Înaltei Curți, a Curții de Apel și a Camerei Lorzilor, oprirea tratamentului de menținere a vieții fiind declarat legal în unanimitate. Aceasta concordă cu dezvoltarea eticii și practicii medicale în ultimii ani, care prevede importanța susținerii sau a opririi raționale a tratamentului, chiar fără consimțământul (altfel imposibil) pacientului. Pacienții incompetenți medico-judiciar, cum ar fi cei în stare vegetativă, pot să se asigure că preferințele lor vor fi respectate efectuând un testament legalizat în care să-și exprime dorințele de îngrijire medicală în stări limită, sau să desemneze un executor testamentar care să hotărască în numele lor atitudinea în situațiile medicale extreme. Aceste proceduri juridice au devenit în ultimii ani din ce în ce mai frecvente în S.U.A. și în Marea Britanie.

Bibliografie

Moartea cerebrală

Black, P.M. and Zervas, N.T. (1984). *Declaration of the brain death in neuro-surgical and neurological practice.* În: *Neurosurgery* 15, 170-4.

Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom (1976). *Diagnosis of brain death.* În: *British Medical Journal* 2, 1187-88.

Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom (1979). *Diagnosis of the death.* În: *British Medical Journal* 1, 322.

Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom (1988). *Report of Working Party on organ transplantation in neonates.* DHSS, London.

Gentleman, D., Easton, J. and Jennett, B. (1990). *Brain death and organ donation in a neurosurgical unic audit of a recent practice.* În: *British Medical Journal* 301, 1203-6.

Gore, S.M., Cable, D.J. and Holland, A.J. (1992). *Organ donation from intensive care units in England and Wales: two year confidential audit of deaths in intensive care.* În: *British Medical Journal* 304, 349-55.

Health Departments of Great Britain and Northen Ireland (1983). *Cadaveric organs for transplantation: a code of practice, including the diagnosis of brain death. HMSO*, London.

Jennett, B. (1981). *Brain death.* În: *British Journal of Anaesthesia* 53, 1111-19.

Jennett, B. and Hessett, C. (1981). *Brain death in Britain as reflected in renal donors.* În: *British Medical Journal* 283, 359.

Pallis, C. (1983). *ABC of brain death.* În: *British Medical Journal*, London.

Pallis, C. (1990). *Brain stem death.* În: *Handbook of clinical neurology: head injury.* (ed. R. Braakman), Vol. 57, pp. 441-96. Elsevier, Amsterdam.

President's Commission for the Studies of Ethical Problems in Medicine (1981). *Guidelines for the determination of death.* În: *Journal of the American Medical Association* 246, 2184-6.

Report of Special Task Force (1987). *Guidlines for the determination of brain death in children.* În: *Pediatrics* 80, 298-9.

Starea vegetativă

Ashwal, S. et al. (1992). *The persistent vegetative state in children: a report of the Child Neurology Society Ethics Committee.* În: *Annals of Neurology* 32, 570-6.

British Medical Association. (1993). *Guidelines on treatment decision for patients in the persistent vegetative state. Annual Report,* Apendix 7, În: *British Medical Association,* London.

Council on the Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association (1990). *Persistent vegetative state and the decision to withdraw or withhold life support.* În: *Journal of the American Medical Association* 263, 426-30.

Institute of Medical Ethics (1991). *Working Party Report on withdrawing life supporting treatment from patients in a vegetative state after acute brain damage.* În: *Lancet* 337, 96-8.

Jennett, B. (1991). *Vegetative state: causes, management, ethical dilemmas.* În: *Current Anaesthesia* 2, 57-61.

Jennett, B. (1992). *Letting vegetative patiens die.* În: *British Medical Journal* 305, 1305-6.

Jennett, B. and Dyer, C. (1991). *Persistent vegetative state and the right to die: the US and Britain.* În: *British Medical Journal* 302, 1256-8.

Jennett, B. and Plum, F. (1972). *Persistent vegetative state after brain damage.* În: *Lancet* i, 734-7.

President's Commission for the Study of Ethical problems in Medicine (1983). *Deciding to forego life-sustaining treatment: ethical, medical and legal issues in treatment decisions.* US Government Printing Office, Washington.

Statement of a Multi-Society Task Force (1994). *Medical aspects of persistent vegetative state.* În: *New England Journal of Medicine,* in press.

Walsh, T.M. and Leonard, C. (1986). *Persistent vegetative state. Extension of the syndrome to include chronic disorders.* În: *Archives of Neurology* 42, 1045-7.

5. Durerea - fiziopatologie şi tratament

J.W. SCADDING
(*Traducerea: Mădălina Stanciu şi Virgil Apostol*)

În acest capitol sunt prezentate mecanismele durerii cronice şi sunt sugerate indicaţii pentru diferitele forme de tratament. Durerea este cel mai comun simptom în medicină, fiind de obicei semnalul unor leziuni potenţial deteriorante; ea justifică întotdeauna tratamentul dar trebuie căutată de fiecare dată cauza ei. Pentru majoritatea durerilor tratamentul simptomatic adecvat este relativ uşor de realizat, dar în anumite circumstanţe durerea devine o problemă imposibil de tratat, fie din cauza bolii incurabile care se află la originea ei, fie din cauza faptului că este datorată unor leziuni ale segmentelor sensoriale periferice sau centrale ale sistemului nervos, sau, uneori, din cauză că ea este o manifestare a unor tulburări psihiatrice ce nu au fost identificate.

Definiţie

Durerea poate fi definită ca o senzaţie neplăcută, percepută ca având originea într-o anumită regiune a corpului; ea este provocată în mod obişnuit de procese care deteriorează, sau care sunt capabile să deterioreze ţesuturi ale organismului. Cea de-a doua parte a acestei definiţii se referă la dureri care sunt cunoscute tuturor şi care sunt numite dureri nociceptive, adică dureri cauzate de afectarea ţesuturilor periferice şi semnalizate de către un sistem nervos intact. Acest tip de durere este diferit de durerea mai puţin obişnuită, totuşi frecventă, de tip neuropatic, adică durerea provocată de deteriorarea sistemului nervos însuşi (tabelul 5.1). Durerea neuropatică este întotdeauna mai dificil de tratat decât durerea nociceptivă, şi aceasta din două motive. În primul rând deoarece multe din cauzele care o provoacă determină leziuni ireversibile la nivelul sistemului nervos periferic sau central şi, în al doilea rând, deoarece mecanismele care sunt răspunzătoare de durerea neuropatică sunt cu totul diferite de cele care provoacă durerea nociceptivă şi sunt mai puţin bine înţelese. Astfel, deşi mai rară, durerea neuropatică este, de obicei, greu tratabilă sau intratabilă.

Percepţia durerii

Intensitatea durerii care constitue răspunsul la un anumit stimul poate fi modificată de câţiva factori care includ: circumstanţele în care a survenit leziunea, anticiparea durerii, experienţa anterioară şi factori psihologici, cum sunt dispoziţia şi gradul de preocupare. Intensitatea durerii poate să varieze la intervale scurte de timp, deşi leziunea iniţială rămâne neschimbată. Astfel de observaţii sugerează că impulsurile nervoase care creează senzaţia de durere pot suferi modificări importante la diferite niveluri ale sistemului nervos. Au fost astfel identificate un număr de zone de modulare, atât pentru durerea nociceptivă cât şi pentru cea neuropatică, deşi mijloacele prin care sunt activate aceste mecanisme endogene de control sunt doar parţial înţelese.

Mecanismul periferic al durerii nociceptive

Tipul de fibră şi senzaţia

Fibrele senzitive mielinizate cu conducere rapidă (între 30 şi 100 metri pe secundă) dispun de receptori cu prag foarte scăzut, în timp ce fibrele mielinizate *delta* de tip A cu conducere lentă (viteză de conducere de 4–30 metri pe secundă), ca şi fibrele aferente nemielinizate (cu viteză de conducere mai mică de 2,5 metri pe secundă) au receptori care sunt activaţi de stimuli dureroşi. Stimularea selectivă la om a fibrelor aferente izolate, cu mijloace microneurografice, arată că activarea fibrelor groase provoacă o senzaţie de mâncărime sau de presiune; activarea fibrelor *delta* A şi a fibrelor mai groase de tip C provoacă senzaţii dureroase de scurtă durată resimţite ca înţepături iar activarea fibrelor C lente provoacă o durere difuză şi intensă, adesea cu o nuanţă de arsură.

Hiperalgia şi sensibilizarea chimică a receptorilor

Hiperalgia, sau răspunsul exagerat la stimuli, care se situează deasupra pragului normal al durerii, este adesea rezultatul unei deteriorări tisulare. Atât sensibilizarea receptorilor periferici cât şi sensibilizarea centrală secundară contribuie la hiperalgie.

Sensibilizarea receptorilor

Substanţele mediatoare ale inflamaţiei, care includ bradikinina, 5-hidroxitriptamina, (5HT) histamina şi prostaglandinele eliberate ca urmare a leziunilor, sunt foarte algogene. Ele acţionează sinergic pentru a determina coborârea pragului fibrelor C şi pentru a creşte activitatea acestora. Prostaglandinele, care joacă un rol deosebit de important în potenţarea durerii şi inflamaţiei, sunt acizi graşi ce conţin acid arahidonic derivat din fosfolipidele membranelor celulare. Corticosteroizii inhibă formarea acidului arahidonic din fosfolipide, ceea ce constitue baza acţiunii lor analgezice şi anti-inflamatorii. Acidul arahidonic este convertit în prostaglandină şi prostaciclină, trecând printr-o serie de compuşi intermediari, treapta iniţială fiind formarea endoperoxizilor prin acţiunea ciclo-oxigenazei. Aspirina, indometacina şi alţi compuşi antiinflamatori nonsteroidieni inhibă această enzimă.

Sensibilizarea centrală

În cazurile în care se produce o activare prelungită de tip nociceptiv la nivel periferic, celulele din cornul posterior al măduvei pot să se modifice din punct de vedere al modului în care sunt activate. Cele care în mod normal sunt activate numai de factori nociceptivi încep să răspundă la aferenţele cu prag scăzut, astfel încât stimuli periferici lipsiţi de nocivitate pot să evoce senzaţii dureroase.

O astfel de activitate constituie probabil, în parte cel puțin, cauza alodiniei (tulburare caracterizată prin aceea că toate tipurile de stimuli provoacă senzații dureroase) și a hiperpatiei (însumarea senzației de durere la stimulări repetate și persistența durerii după încetarea stimulării).

Tabelul 5.1. **Cauzele durerii neuropatice**

Nervi periferici	
Traumatisme	
Neuropatii cu încarcerare	
Transecțiune parțială sau completă: cauzalgie, amputație, durere de bont	
Cicatrici dureroase	
Post-toracotomie	
Alte mononeuropatii și neuropatii multiple	
Diabet	
Invadarea nervilor / plexurilor de procese maligne	
Ischemie	
Plexopatie provocată de radiații	
Boli de țesut conjonctiv (artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă)	
Polineuropatii	
Diabet	Alcoolică
Tulburări de nutriție	Amiloidă
Boala Fabry	Provocată de isoniazidă
Neuropatia mielo-optică subacută	
Idiopatică	
Afectarea rădăcinii și a ganglionului rădăcinii dorsale	
Expulzie de disc intervertebral	Nevralgie post-herpetică
Arahnoidită	Nevralgie trigeminală
Smulgerea rădăcinii	Compresie tumorală
Rizotomie chirurgicală	
Măduva spinării	
Secțiune completă	Disrafism
Hemisecțiune	Deficiență de vitamina B_{12}
Compresie / contuzie	Mielită luetică
Siringomielie	Proceduri chirurgicale
Scleroză multiplă	– cordotomie
Tumori	– mielotomie comisurală
Malformații arteriovenoase	Secționarea tractului Lissauer
Trunchiul cerebral	
Sindromul Wallenberg	Scleroză multiplă
Siringobulbie	Tuberculom
Tumori	
Talamus	
Infarcte	Leziuni chirurgicale (ventro-posterioare mediale, ventro-posterioare laterale)
Hemoragie	Tumori
Corticale și subcorticale	
Infarcte	Tumori
Malformații arteriovenoase	Traumatisme

Sistemul nervos central

Cornul posterior

Se știe în prezent că un rol crucial în prelucrarea durerii este cel al cornului posterior. Organizarea celulară complexă a acestuia permite răspunsurilor celulelor individuale la stimularea aferentă să fie profund modificate atât de impulsuri care vin prin alte căi aferente cât și prin impulsurile descendente din creier.

Anatomie și fiziologie

Cornul posterior are o structură laminată. Stratul cel mai superficial, lamina *1* (substanța gelatinoasă), conține neuroni de talie mică într-o zonă lipsită de mielină. Aceste celule primesc terminațiile multor aferențe nociceptive și își trimit proiecțiile în lamina *2*, unde celulele primesc, de asemenea, și aferențe cu prag scăzut. Dimensiunile câmpului receptor și răspunsurile acestor celule variază foarte mult, unele dintre ele având răspunsuri prelungite la o stimulare aferentă scurtă, altele adaptându-se rapid (detectoare de elemente noi), iar altele manifestând mari variații în forma și dimensiunea câmpului receptor într-un interval de minute sau ore. Lamina *3* conține tot celule de dimensiuni mici, similare cu cele din lamina *2*, și o rețea considerabilă de dendrite care pătrund aici venind din laminele ventrale profunde. Celulele din laminele *3* și *4* răspund mai ales la aferențe cu prag scăzut. În lamina *5* se găsesc neuroni cu o mare gamă dinamică, care răspund atât la stimuli cu prag jos cât și la stimuli cu prag ridicat. Câmpurile lor receptoare includ deseori o zonă centrală la nivelul căreia toate tipurile de stimuli determină reacții și o zonă mai mare, externă, în care doar stimulii dureroși provoacă un răspuns. Unele celule din lamina *5* răspund la aferențe convergente, somatice și viscerale cu prag înalt, un posibil substrat pentru durerea referită (a se vedea mai jos). Celulele din lamina *6* răspund la aferențe cutanate cu prag înalt și scăzut și la aferențe musculare cu prag scăzut, modul de răspuns fiind sub control descendent. Celulele cu răspunsuri complexe se găsesc și în lamina *7*, proiecțiile lor îndreptându-se spre tractul spinotalamic.

Complexitatea crescândă a răspunsurilor aferente din laminele mai profunde ale cornului posterior arată că acestea primesc mesaje nu numai de la periferie ci și din laminele situate mai superficial. Un astfel de aranjament permite modularea recepției durerii sub influența a diverși factori, inclusiv factori segmentari, descendenți sau ascendenți.

Controlul segmentar

Modularea aferențelor dureroase prin aferențe nondureroase de la nivelul aceluiași segment spinal este unul din mijloacele de atenuare atât a durerii acute cât și a celei cronice. Date experimentale arată că această acțiune de atenuare are loc la nivelul cornului posterior. De exemplu, stimularea electrică cu un curent de înaltă frecvență și amplitudine joasă, de tipul celei folosite pentru stimularea electrică transcutanată a nervilor, reduce gradat, pe o perioadă de câteva minute, răspunsul în salve al celulelor din cornul posterior, determinat de impulsurile dureroase. Această inhibiție este mediată de interneuroni, care sunt deosebit de interesanți în special din cauza conținutului lor în peptide și substanțe opiacee, ei fiind ținta potențială a manipulărilor farmacologice. Acești interneuroni sunt probabil situați mai ales în lamina *2*, fiind conectați cu neuroni similari din segmentele învecinate prin intermediul tractului Lissauer, formațiune care poate avea funcția de influențare a excitabilității interneuronilor la nivelul mai multor segmente adiacente ale măduvei (control juxtasegmentar).

Controlul descendent

Stimularea anumitor zone din trunchiul cerebral poate produce o analgezie profundă, zona cea mai eficace din acest punct de vedere fiind cea a substanței cenușii periapeductale și a nucleului bulbar al rafeului. Substanța cenușie periapeductală își trimite proiecțiile către nucleul mare al rafeului, iar acesta, la rândul lui, trimite proiecții spre măduvă prin cordonul dorso-lateral, până la cornul posterior. O a doua cale descendentă

importantă porneşte din locus coeruleus şi merge spre cornul posterior.

Farmacologia măduvei spinării

Neurotransmiţători din neuronii sensoriali primari

În fibrele aferente C şi în terminaţiile lor din cornul posterior au fost identificate câteva peptide şi există date care arată că cel puţin o parte din acestea sunt implicate în funcţia de neurotransmitere. Peptidele menţionate includ substanţa P, polipeptidul intestinal vasoactiv, somatostatina, un peptid de tip colecistokininic şi angiotensină. În afară de acestea, în cornul posterior se găsesc glutamat şi aspartat care au efecte excitatorii. Substanţa P este prezentă în aproape 20% din celulele ganglionilor rădăcinii dorsale şi ale terminaţiilor acestora din laminele *1* şi *2*. Doar stimulii dureroşi periferici determină eliberarea acesteia. Aplicarea substanţei P la nivelul neuronilor din cornul posterior determină o depolarizare întârziată dar prelungită, diferită de răspunsul acestora la stimularea periferică naturală. Pare deci improbabil ca substanţa P să acţioneze ca un neurotransmiţător clasic rapid şi este mai probabil ca ea să moduleze răspunsurile cornului posterior pe perioade lungi de timp, atunci când este eliberată împreună cu un alt transmiţător. Alte peptide au o funcţie similară, neuromodulatoare.

Capsaicina, un extract din piperul roşu, puternic mirositor, desensibilizează fibrele C, epuizează substanţa P şi aboleşte inflamaţia cutanată indusă de substanţe chimice iritante (mediată prin reflexe axonice în fibrele aferente C). Aplicarea topică a capsaicinei este utilă în tratamentul unor stări hiperalgice, mai ales în nevralgia postherpetică.

Opiaceele endogene şi modularea activităţii măduvei spinării

Prezenţa receptorilor specifici pentru opiacee şi pentru liganzii acestora, endorfinele, a fost pusă în evidenţă acum 20 de ani, iar mai recent au fost identificate câteva subtipuri de receptori pentru diferite opiacee. Receptorii pentru opiacee şi endorfine sunt larg răspândiţi în sistemul nervos, inclusiv în terminaţiile unor neuroni senzitivi primari. Laminele *1* şi *2* din coarnele posterioare, nucleii rafeului bulbar, substanţa cenuşie periapeductală, locus coeruleus, ganglionii bazali, hipotalamusul şi glanda pituitară conţin, de asemenea, acest tip de receptori. Au fost identificate câteva endorfine, dintre care endorfina *beta* este un compus relativ stabil, posibil cu funcţii de modulare, cum ar fi cele sugerate pentru substanţa P, în contrast cu encefalinele care sunt instabile, fiind deci mai probabil neurotransmiţători de tip clasic.

Encefalina este prezentă în concentraţii mari în laminele *1* şi *2* ale coarnelor posterioare, unde există şi numeroşi alţi receptori pentru opiacee. Aplicarea de morfină sau de encefaline pe neuronii din cornul posterior reduce răspunsul la stimulii nociceptivi aferenţi, dar nu are efect asupra stimulilor aferenţi cu prag jos, ceea ce indică o inhibiţie presinaptică selectivă a aferenţelor dureroase, posibil mediată prin receptorii pentru opiacee de pe terminaţiile fibrelor C aferente. O eliberare redusă de substanţă P din terminaţiile primare aferente ca urmare a aplicării de opiacee vine în sprijinul acestei idei. Aceste observaţii experimentale constitue o bază ştiinţifică pentru folosirea opiaceelor la nivel spinal în scopul uşurării durerii.

Farmacologia controlului descendent

În mod experimental, stimularea electrică la nivelul substanţei cenuşii periapeductale, a nucleului mare al rafeului sau al locus coeruleus reduce răspunsurile celulelor din cornul posterior la stimuli primari dureroşi, iar microinjecţiile de opiacee în zona substanţei cenuşii periapeductale şi a nucleului mare al rafeului produce aceleaşi efecte, care sunt suprimate de naloxon. Atât substanţa cenuşie periapeductală cât şi nucleul mare al rafeului conţin un mare număr de receptori pentru opiacee şi encefaline, astfel încât, luate împreună, observaţiile de mai sus sugerează că acesta reprezintă un mecanism endogen de control al durerii dependent de opiacee. Cu toate acestea, s-a arătat că 5HT şi noradrenalina sunt neurotransmiţătorii implicaţi în calea de la nucleul mare al rafeului spre cornul posterior, în timp ce proiecţiile de la locus coeruleus spre cornul posterior sunt noradrenergice. Atât administrarea intratecală de 5HT cât şi cea de noradrenalină produc analgezie în condiţii experimentale, iar administrarea epidurală de clonidină (un *alfa*-2-agonist) are efecte analgezice la om.

Durerea viscerală şi durerea referită

Durerea care porneşte din ţesuturile profunde, inclusiv durerea viscerală, este diferită de cea superficială, în special în ceea ce priveşte localizarea şi calitatea, fiind resimţită diferit. Posibilitatea unei localizări rapide şi precise a stimulilor dureroşi cutanaţi are o funcţie protectoare evidentă care duce la îndepărtarea sursei nocive. Efectul durerii profunde şi viscerale este de obicei imobilizarea, deoarece îndepărtarea stimulilor dureroşi nu este posibilă. Localizarea şi promptitudinea senzaţiei de durere nu au caractere la fel de clare ca în durerea superficială; durerea viscerală este adesea prost localizată, ceea ce duce la dificultăţi de diagnostic.

Spre deosebire de stimulii nociceptivi aferenţi cutanaţi, identificarea stimulilor nociceptivi viscerali specifici este dificilă. De asemenea, este greu să să stabilească o relaţie clară între intensitatea şi răspunsul stimulului la nivelul a numeroase organe şi ţesuturi. Distensia severă a canalului hepatic sau a vezicii urinare poate, aşa cum s-a demonstrat experimental, să activeze anumite clase de aferenţe nemielinizate, care au probabil o funcţie nociceptivă. În ceea ce priveşte receptorii din capsula articulară situaţia este mult mai asemănătoare cu cea constatată la aferenţele cutanate, în sensul că în stările inflamatorii fibrele *delta* A şi C prezintă o evidentă sensibilizare şi pot deveni active în mod continuu. În cazul muşchilor scheletici şi cardiac unele fibre nemielinizate de tip C sunt stimulate mai ales, dar nu exclusiv, de ischemie.

Majoritatea aferenţelor viscerale proiectează la nivelul celulelor din laminele *1* şi *5* din cornul posterior, unde există convergenţe cu aferenţe somatice. Unele tipuri de stimulare viscerală severă vor activa aceşti neuroni din cornul posterior, care produc impulsuri ascendente prin fibrele din tractul spinotalamic.

Durerea referită

Durerea de origine viscerală este în mod obişnuit însoţită de durere referită. De fapt, durerea referită poate să fie durerea predominantă şi singura de care se plânge pacientul, putând fi chiar asociată cu algii cutanate şi musculare subiacente, ceea ce determină dificultăţi potenţiale de diagnostic. Astfel, deşi

majoritatea pacienţilor care au un infarct acut de miocard acuză durere toracică, cu sau fără iradiere, unii vor avea doar durere în zona cervicală anterioară şi în braţul stâng. În mod obişnuit, zonele de durere referită de la un anumit organ şi hiperalgia cutanată asociată, în cazul în care este prezentă, sunt destul de constante de la un pacient la altul, conformându-se aproximativ unei distribuţii segmentare spinale; acest model de distribuţie al durerii referite este mai previzibil în ceea ce priveşte durerea musculară, de exemplu miocardică, decât durerea care îşi are originea în alte viscere.

Mecanismul durerii referite

Explicaţia cea mai plauzibilă a durerii referite este convergenţa aferenţelor profunde şi viscerale cu cele somatice la celulele din cornul posterior, astfel încât aferenţele din ambele surse sunt capabile să stimuleze activitatea neuronilor spinotalamici. Deoarece creierul primeşte frecvent informaţii nociceptive de la structurile somatice, dar numai rareori de la viscere, el va localiza durerea în raport cu structura somatică relevantă. În cazul în care o aferenţă nociceptivă porneşte din viscere, creierul poate să aibă dificultăţi cu privire la localizarea sursei durerii; ea poate fi atribuită structurilor somatice care activează în mod normal acea parte a tractului spinotalamic. Diferenţele de model dintre impulsurile nociceptive din structurile somatice şi din cele viscerale pot contribui, totuşi, la identificarea sursei durerii ca fiind viscerală.

Explicaţia hiperalgiei cutanate şi a sensibilităţii musculare asociate uneori cu durerea referită este mai dificilă. Durerea viscerală poate duce la contractură musculară somatică reflexă care va putea genera propria sursă nociceptivă secundară. O altă posibilitate ar fi ca o creştere reflexă a activităţii simpatice eferente indusă de durere să coboare pragul nociceptorilor cutanaţi şi musculari. Au mai fost observate şi alte manifestări de activitate eferentă simpatică, secundară durerii viscerale, care duce la apariţia de tulburări autonome. Dovada cea mai clară a unei astfel de sensibilizări simpatice eferente a nociceptorilor, care apare la nivelul tegumentelor normale şi al muşchilor, este distrofia simpatică reflexă, în care blocajul simpatic poate uşura temporar hiperalgia şi sensibilitatea musculară (a se vedea mai jos).

Originile tractului spinotalamic şi terminaţiile talamice

Tractul spinotalamic este un tract aproape complet încrucişat. El cuprinde fibre de la patru tipuri de neuroni: unii care răspund numai la stimuli non-nocivi şi care se află în laminele *4* şi *5* din cornul posterior; alţi care sunt pur proprioceptivi, având originea în laminele profunde; în lamina *5* se găsesc neuroni cu o mare gamă dinamică ce răspund la stimuli nocivi şi non-nocivi; în fine, neuroni din laminele *1* şi *2* răspund doar la stimuli nocivi.

În apropiere de talamus, tractul spinotalamic se împarte într-un fascicul mare, care se termină în nucleul ventroposterior, şi un fascicul mai mic, medial, care proiectează în nucleii intralaminari şi parafascicularis.

Împreună cu tractul spinotalamic urcă şi tracturile spinoreticular şi spinomezencefalic. Tractul spinoreticular conţine fibre ale neuronilor care ajung la nucleii din formaţia reticulată bulbară, inclusiv nucleul mare al rafeului, şi de acolo spre grupul medial de nuclei talamici. Tractul spinomezencefalic conţine fibre ale neuronilor care ajung la formaţiunea reticulată mezencefalică, la coliculii superiori şi inferiori şi la substanţa cenuşie periapeductală, de unde se dirijează spre nucleii talamici mediali.

Proiecţiile talamice: aspecte funcţionale

Există deci două subdiviziuni principale ale tractului spinotalamic, una care reprezintă o cale directă spre nucleul senzitiv principal talamic (nucleul ventroposterior) unde există o suprapunere cu terminaţiile din lemniscul medial. Nucleul are o organizare somatotopică şi principala proiecţie rostrală se îndreaptă spre cortexul primar somatosensorial. Această dispoziţie este concepută astfel încât să servească funcţiile senzitive discriminative ale durerii, adică localizarea, durata şi tipul de stimul dureros.

Cealaltă subdiviziune a tractului spinotalamic, care se îndreaptă spre grupurile de nuclei intralaminari şi mediali, este suplimentată de proiecţii polisinaptice de la bulb şi mezencefal prin tracturile spinoreticulat şi spinomezencefalic. Neuronii din această parte a talamusului nu au o organizare somatotopică şi în mod caracteristic au cîmpuri de recepţie foarte mari. Proiecţia rostrală este foarte difuză şi include lobul frontal şi neocortexul limbic. Este probabil că această cale deserveşte componentele autonomă şi afectivă ale durerii.

Alte mecanisme endogene de modulare a durerii

În afară de influenţele segmentare şi descendente asupra transmisiunii aferente a informaţiilor nociceptive care acţionează la nivelul cornului posterior, alte două mecanisme au, probabil, importanţă clinică.

Controlul ascendent

Talamusul medial, care primeşte o parte din tractul spinotalamic împreună cu tracturile spinoreticulotalamic şi spinomezencefalotalamic, are numeroase zone care conţin encefaline şi concentraţii ridicate de opiacee. În afară de aceasta, în talamusul medial mai există şi multe zone care conţin 5HT şi care exercită o acţiune inhibitorie asupra celulelor care răspund la stimulii dureroşi.

Controlul inhibitor difuz al stimulilor nocivi

Numeroase observaţii clinice au arătat că apariţia durerii într-o parte a corpului poate duce la dispariţia durerii care se manifestă în altă parte a acestuia. S-a demonstrat experimental că răspunsul celulelor din cornul posterior la un stimul dureros poate fi redus prin acţiunea unui alt stimul dureros, separat, exercitat la un alt nivel segmentar al măduvei, aceasta fără a afecta răspunsul la stimularea aferentă cu prag coborât, ceea ce indică o inhibiţie presinaptică. Acest mecanism a fost denumit controlul inhibitor difuz al stimulilor dureroşi. Mecanismul lipseşte la preparatele experimentale (animalul spinal) la care nu există decât măduva, dispare după distrugerea nucleului mare al rafeului sau ca urmare a depleţiei de 5HT şi este reversibil la naloxon. Aceste observaţii

sugerează că respectivul control este mediat prin căile dependente de opiacee din trunchiul cerebral şi de proiecţiile descendente mediate de 5HT care merg de la nucleul mare al rafeului la cornul posterior.

Controlul mecanismelor de modulare a durerii

Nu se cunosc decât puţine lucruri despre circumstanţele care activează în mod normal inhibiţiile segmentare, ascendente şi descendente şi controlul inhibitor difuz al durerii. Aferenţele prin fibrele groase sunt, în mod evident, importante pentru controlul segmentar şi pentru influenţa inhibitorie juxtasegmentară mediată prin tractul Lissauer. S-a arătat că şi controlul descendent depinde într-o oarecare măsură de activitatea fibrelor primare aferente. De exemplu, descărcarea neuronilor din substanţa cenuşie peri-apeductală poate fi declanşată de stimularea nervilor periferici.. Naloxonul determină o creştere a răspunsului celulelor din cornul posterior la stimulii dureroşi periferici, indicând prezenţa unui mecanism analgezic, tonic-activ, mediat de opiacee. Mai rămân multe de aflat cu privire la activarea acestor sisteme analgezice endogene diferite, deşi pentru unele dintre ele este deja posibilă o extindere terapeutică. În afară de metode cum ar fi stimularea electrică la diferite niveluri, atât centrale cât şi periferice, localizarea opiaceelor endogene, a 5HT şi a căilor noradrenergice cu semnificaţie fiziopatologică demonstrată în ceea ce priveşte analgezia începe să ofere o bază raţională pentru tratamentul cu opiacee endogene şi oferă o speranţă pentru aplicarea unor intervenţii din ce în ce mai selective în viitor.

Durerea neuropatică

Definiţie

Termenul de durere neuropatică se foloseşte aici pentru toate durerile provocate de leziunile căilor senzitive, fie ele centrale fie periferice. Unii autori preferă să facă o separare între sindroamele dureroase periferice, neuropatice şi sindroamele dureroase centrale, dar, deoarece este din ce în ce mai clar că leziunile nervilor periferici pot determina schimbări centrale majore şi că durerea, în aceste situaţii, este, cel puţin parţial, rezultatul alterării mecanismelor centrale, este probabil mai simplu să se folosească termenul de durere neuropatică şi să se detalieze apoi felul ei în funcţie de cauza care o provoacă.

Numeroasele cauze ale durerii neuropatice sunt prezentate în tabelul 5.1. Luate laolaltă, condiţiile care afectează neuronul senzitiv primar (inclusiv ganglionul rădăcinii dorsale şi rădăcina dorsală) sunt mult mai comune decât cauzele centrale. Boala malignă este o cauză relativ neobişnuită a durerii neuropatice. Cu toate acestea, majoritatea bolilor nonmaligne care sunt listate în tabel nu pot fi controlate complet şi permanent. Din acest motiv, pentru mulţi bolnavi, durerea neuropatică este o acuză cronică severă.

Deaferentarea

Gradul de pierdere senzitivă determinat de durerea neuropatică este variabil, chiar în cadrul unei singure categorii diagnostice. Gradul de deaferentare nu reflectă o relaţie directă cu severitatea durerii. Cu toate acestea, există trei motive pentru care este util să se estimeze gradul de deaferentare. În primul rând, cu cât este mai mare deaferentarea cu atât este mai probabil că mecanismele din sistemul nervos central joacă un rol important în generarea durerii. În al doilea rând, metodele de contrastimulare, cum ar fi stimularea electrică transcutanată a nervilor, au mai puţine şanse de a fi eficace dacă există un grad important de deaferentare, iar în al treilea rând, orice tratament care poate să determine o deaferentare mai importantă va provoca o intensificare a durerii.

Caracterele clinice ale durerii neuropatice

Caracteristicile clinice majore ale durerii neuropatice sunt prezentate în tabelul 5.2. Spre deosebire de durerea nociceptivă, este adesea imposibil să se pună în evidenţă un focar lezional în ţesuturile periferice. Calitatea durerii este diferită şi nu intră în repertoriul experienţelor dureroase anterioare ale pacientului, ceea ce face dificilă descrierea ei. Uneori, apar dureri paroxistice, acute, fulgurante, care se suprapun peste durerile de fond cu caracter continuu. Stările emoţionale şi starea de oboseală pot face ca intensitatea durerii să varieze la intervale scurte de timp. Instalarea durerii neuropatice poate fi imediat consecutivă cauzei care o provoacă, dar adesea ea apare cu întârziere. De exemplu, este caracteristic pentru durerea talamică să apară într-un interval de 2–3 luni după ce s-a produs infarctul talamic, iar durerea mielopatică să necesite multe luni pentru a se instala, după o leziune traumatică a măduvei spinării. Durerea neuropatică şi hiperalgia asociată ei, alodinia şi hiperpatia nu sunt limitate în mod obligatoriu la teritoriul unui nerv afectat, sau al unei rădăcini nervoase, ci poate să iradieze pe arii extinse indicând o implicare secundară centrală, acest lucru putând genera dificultăţi de diagnostic. Cu toate acestea, există adesea o corelaţie clară între durere şi anomalia senzitivă, iar pierderea senzitivă este deosebit de utilă pentru a face diagnosticul diferenţial între durerea neuropatică şi cea nociceptivă.

Durerea neuropatică este frecvent asociată cu anomalii ale activităţii simpatice locale sau regionale, în special când există leziuni ale nervilor periferici, dar aceste anomalii pot să apară şi în prezenţa leziunilor rădăcinilor posterioare, ale măduvei, sau ale talamusului. Rolul posibil al impulsurilor simpatice anormale în determinarea sau întreţinerea durerii neuropatice precum şi implicaţiile terapeutice, sunt discutate în continuare.

Mecanismele durerii în neuropatia periferică

Studii morfometrice pe biopsii de nervi de la pacienţi cu o mare varitate de neuropatii au arătat că ideea mai veche care sugera că senzaţia de durere ar putea fi rezultatul unui dezechilibru de distribuţie a dimensiunilor fibrelor distruse în nervii periferici nu mai poate fi susţinută. Deşi există neuropatii dureroase în care fibrele de dimensiuni mici sunt păstrate în mod selectiv, sunt alte neuropatii în care deteriorarea fibrelor mari determină rareori durere (de exemplu, neuropatia uremică). Clinica neuropatiilor periferice indică faptul că durerea pare a fi în relaţie cu rapiditatea modificărilor degenerative ale fibrelor cu diametru mic (de exemplu în neuropatia diabetică sau amiloidă) mai ales când coexistă şi o marcată activitate de regenerare a nervului.

În unele mononeuropatii există sensibilitate la nivelul leziunii nervoase. Aceasta se datorează inflamaţiei locale şi anomaliilor structurale ale nervului. Durerea aceasta este semnalizată prin intermediul nervi nervorum, având mai curând un

caracter nociceptiv decât neuropatic. Nu se ştie în ce măsură acest mecanism al durerii este relevant pentru polineuropatii.

Tabelul 5.2. **Caracteristicile clinice ale durerii neuropatice**

Calitatea durerii: adesea senzaţie de arsură, aspră, chinuitoare
Uneori dureri fulgurante, paroxistice
Durere asociată cu un grad de incapacitate senzitivă
Asocierea alodiniei, hiperalgiei şi hiperpatiei este un lucru obişnuit
Disfuncţia simpatică este comună, în special în leziunile nervilor periferici
Uneori se asociază distrofie simpatică reflexă
Instalarea durerii poate fi imediata sau tardivă
Intensitatea durerii este adesea puternic influenţată de oboseală sau emoţii

În anumite situaţii, ischemia provoacă cu uşurinţă durere şi parestezii, cum este cazul sindromului de tunel carpian, şi este probabil că ea este un factor care contribuie la unele neuropatii, de exemplu în mononeuropatia diabetică şi în mononeuropatiile asociate cu boli ale ţesutului conjunctiv care au o bază micro-angiopatică.

Activitatea simpatică anormală este cu certitudine importantă pentru apariţia cauzalgiilor. Blocajul simpatic poate uşura durerea, alodinia şi hiperpatia la pacienţii cu cauzalgii şi alte tipuri de nevralgii posttraumatice, fie că sunt asociate fie nu cu anomalii ale funcţiei simpatice la nivelul membrului afectat.

Aceste observaţii clinice au fost completate de rezultatele experimentale obţinute în cadrul unor studii efectuate pe diferite tipuri de leziuni nervoase, de la secţionarea nervului şi formare de nevrom, până la leziuni moderate care determinau o demielinizare reversibilă. Au fost astfel puse în evidenţă unele anomalii relevante pentru durere, şi care sunt prezentate în continuare.

1) Axonii nervilor periferici lezaţi generează impulsuri la locul leziunii. Acest fenomen este mai intens în cazul fibrelor senzitive axotomizate, în curs de regenerare şi afectează toate clasele de fibre mielinizate şi nonmielinizate.

2) La nivelul fibrelor deteriorate apare o sensibilitate mecanică marcată, care se reflectă pe plan clinic prin semnul lui Tinel, producând parestezie şi dureri ce iradiază în teritoriul de distribuţie al nervului lezat la percuţia acestuia.

3) Fibrele în curs de regenerare capătă sensibilitate *alfa*-adrenergică care face să crească numărul de descărcări ectopice. În regiunile în care nervul a fost deteriorat se poate pune în evidenţă o interacţiune nonsinaptică între fibrele simpatice eferente noradrenergice şi fibrele senzitive. Această proprietate oferă o explicaţie pentru efectul terapeutic obţinut prin blocaj simpatic în cazurile de cauzalgie şi alte nevralgii posttraumatice.

4) Ischemia, anoxia, potasiul extracelular crescut şi anumite peptide prezente în fibrele nemielinizate din nervii periferici pot să exercite o activitate anormală de generare a impulsurilor la nivelul fibrelor deteriorate.

5) Căldura tinde să crească activitate de generare a impulsurilor ectopice la nivelul fibrelor mielinice, în timp ce răcirea are un efect similar asupra fibrelor de tip C, lucru care poate avea un rol în explicarea hiperalgiei la rece, una din caracteristicile frecvent observate în cazurile de leziuni nervoase periferice dureroase.

6) Anestezia locală suprimă toate impulsurile ectopice care iau naştere în zonele de deteriorare a nervului. În cadrul experimentelor, utilizarea locală a glicerolului, corticosteroizilor, fenitoinei şi carbamazepinei au redus activitatea anormală. Acţiunea lor în context clinic este, însă, prea puţin marcată (cu excepţia administrării de glicerol în cisterna mare pentru tratamentul nevralgiei trigeminale).

7) În afară de interacţiunea senzitivă simpatică, în cazul leziunilor nervilor, mai survin şi alte interacţiuni între fibre. Astfel, transmisia efaptică, o cuplare electrică strânsă între fibre, poate fi pusă în evidenţă experimental dar nu poate fi demonstrată clar la om. Un alt tip de interacţiune a fost denumit "postdescărcare încrucişată", fenomenul constând din inducerea activităţii într-un grup de fibre senzitive învecinat cu un grup în care are loc o activitate aferentă. Nici în acest caz nu se poate afirma că mecanismul menţionat există la om.

8) În afară de generarea de impulsuri la locul leziunii, impulsurile ectopice iau naştere şi proximal în celulele ganglionului rădăcinii dorsale. Activitatea continuă a nervului lezat, sensibilitatea mecanică precum şi activitatea care ia naştere în celulele ganglionului rădăcinii posterioare au putut fi înregistrate în fibre izolate din nervul uman cu ajutorul metodelor microneurografice.

9) În fine, diferite experimente au demonstrat că există o mare variabilitate în ceea ce priveşte intensitatea acestor fenomene, această variabilitate având şi un caracter specific. Aceasta poate explica enorma diversitate clinică a sindromelor dureroase care se instalează după leziunile nervoase la diferiţi pacienţi şi indică existenţa posibilităţii unei variabilităţi clinico-fiziopatologice similare a durerii ce apare după leziuni ale sistemului nervos central.

Reacţia sistemului nervos central la leziunile nervilor periferici

Unele simptome şi semne asociate cu leziunile nervilor periferici nu pot fi explicate pe baza anomaliilor periferice; ele implică modificări secundare în sistemul nervos central. Acestea includ instalarea aproape imediată a durerii şi anomalii senzitive asociate care se observă la unii pacienţi (de exemplu cauzalgia care se istalează uneori după răniri provocate de glonţ) şi care apar înainte ca vreuna din anomaliile descrise mai sus să fi avut timpul de a se instala. Alodinia, hiperpatia şi modificările simpatice reflexe se pot întinde dincolo de limitele teritoriului nervului afectat şi indică existenţa unor factori centrali.

Sensibilizarea centrală

În cazurile în care există o activare nociceptivă prelungită în periferie, celulele din cornul posterior îşi pot modifica caracteristicile lor de activare. Celulele activate în mod normal de stimulii nedureroşi încep să răspundă la impulsuri aferente de prag scăzut, astfel încât stimuli periferici non-nocivi pot evoca senzaţii dureroase, lucru care se intensifică în timp. Acest tip de activitate poate contribui la instalarea alodiniei şi hiperpatiei.

Inhibiţii reduse

Inhibiţiile presinaptice normale din cornul posterior ale activităţii fibrelor subţiri, prezentate mai înainte, devin mai puţin eficiente în anumite tipuri de leziuni nervoase, iar unele inhibiţii postsinaptice sunt şi ele mai puţin intense. Mai mult, neuronii din cornul posterior care îşi pierd complet semnalele aferente încep să descarce salve de impulsuri cu frecvenţă înaltă, ca în situaţiile clinice de tipul smulgerii plexului brahial şi a nevralgiei post-herpetice.

Moartea celulei

După producerea leziunii nervoase care provoacă un flux aferent foarte dureros se poate produce moartea transsinaptică a celulelor din cornul posterior. Este posibil ca aceasta să se producă în situaţii în care şi inhibiţiile sunt reduse; mecanismul prin care este provocată moartea celulară este incert.

Toate la un loc, aceste observaţii, arată că deteriorarea nervilor periferici poate să determine modificări centrale importante, dintre care unele pot deveni ireversibile. Orice intervenţii terapeutice, în special cele periferice, vor avea, în cel mai bun caz, un efect limitat.

Distrofia simpatică reflexă şi cauzalgia

Aspecte clinice

Distrofia simpatică reflexă este denumirea dată unui grup de tulburări, care au drept trăsături comune durerea, alodinia, hiperpatia, modificări sudomotorii şi vasomotorii şi leziuni distrofice care pot afecta atât ţesuturile moi cât şi ţesutul osos, ducând la o pierdere importantă a funcţiei membrului implicat. În cazul în care tulburările distrofice sunt marcate, afecţiunea se numeşte atrofie Sudeck. Astfel definită, distrofia simpatică reflexă include o serie de tulburări cum sunt algodistrofia, osteoporoza posttraumatică, atrofia acută a oaselor şi distrofia neurovasculară. Distrofia simpatică reflexă are multe cauze, dar se ştie prea puţin despre raţiunea apariţiei ei, şi aceasta doar la o mică minoritate de pacienţi care prezintă condiţiile listate în tabelul 5.3; nu se ştie, de asemenea, care este patogenia modificărilor observate. Nici măcar criteriile de diagnostic nu sunt complet acceptate şi cu toate că apar anomalii la investigarea izotopică a oaselor, diagnosticul rămâne de domeniul clinic. Afecţiunea poate fi autolimitantă şi de intensitate moderată, dar în unele cazuri este continuu progresivă şi duce la incapacitatea funcţională a membrului afectat, care devine foarte dureros şi sensibil.

Cauzalgia este definită ca o formă de durere cu nuanţă de arsură. Uneori termenul se foloseşte numai pentru a denumi o astfel de durere asociată cu leziuni parţiale ale nervilor majori ai membrelor. În aceste situaţii, cauzalgia este aproape totdeauna însoţită de alodinie, hiperpatie şi anomalii sudomotorii şi vasomotorii, îndeplinind criteriile pentru clasificare în categoria distrofiei simpatice reflexe. Acelaşi tip de durere-arsură, însoţită şi de alte caracteristici, este provocată de variate cauze ale distrofiei simpatice reflexe. Este deci preferabil să se folosească termenul de cauzalgie pentru a descrie un tip de durere-arsură, fără să se stabilească vreo legătură cu o cauză anume, cu atât mai mult cu cât nu există încă o justificare fiziopatologică pentru a face acest lucru.

Patogenie

Patogenia distrofiei simpatice reflexe este incertă. Alodinia şi hiperpatia care o însoţesc adesea sunt mediate prin fibrele aferente de calibru mare mielinizate, fiind ameliorate la mulţi dintre pacienţi prin blocaj simpatic. Aceasta implică o sensibilizare la noradrenalină a terminaţiilor normale ale fibrelor aferente cu prag scăzut care nu au fost afectate. Conform modelului cel mai larg acceptat al distrofiei simpatice reflexe, ia naştere un cerc vicios. Cauza iniţială care determină durerea duce la transmiterea unor impulsuri nociceptive către măduvă, care, printr-un mecanism necunoscut, provoacă o activare simpatică reflexă prin intermediul neuronilor simpatici preganglionari din coloana intermediolaterală a măduvei spinării. Acest fenomen duce la o creştere a activităţii simpatice eferente postganglionare care, la rândul ei, şi tot printr-un mecanism necunoscut, poate să sensibilizeze terminaţiile neafectate ale fibrelor primare din periferie, coborând pragul lor de stimulare, ceea ce duce la un flux aferent crescut şi la închiderea cercului vicios. În afară de aceasta, este nevoie de o sensibilizare centrală pentru ca fluxul aferent crescut să fie perceput ca durere. Blocajul simpatic va întrerupe acest cerc vicios prin îndepărtarea sensibilizării periferice a terminaţiilor primare aferente.

Tabelul 5.3. **Cauzele distrofiei simpatice reflexe**

Ţesuturi periferice
Leziuni ale ţesuturilor moi, inclusiv infecţii
Fasciită, tendinită, bursită, întindere ligamentară
Fracturi şi dislocări
Artrite
Tromboze venoase profunde
Tromboze arteriale
Imobilizare
Nervi periferici şi rădăcina dorsală
Traumatismele nervilor periferici
Leziunile plexului brahial
Nevralgia postherpetică
Leziunile radiculare, în special traumatice
Sistemul nervos central
Leziunile măduvei spinării, în special traumatice
Traumatisme craniene
Infarcte cerebrale
Tumori cerebrale
Idiopatică

Problemele pe care le ridică această teorie includ absenţa oricărei explicaţii pentru raritatea distrofiei simpatice reflexe şi a lipsei de efect a blocajului simpatic la unii pacienţi. De fapt blocajul simpatic poate chiar să exacerbeze durerea la unii dintre bolnavi. Se pare că există o mare variaţie fiziopatologică în cadrul sindromului pe care îl denumim, din punct de vedere clinic, distrofie simpatică reflexă.

Tratament

Analgezia simplă este rareori eficace. Analgezicele puternice, inclusiv opiaceele, au de cele mai multe ori un efect minim. Blocajul simpatic poate uneori să uşureze în mod dramatic simptomele. În acest caz, blocajele în serie combinate cu fizioterapia pot fi suficiente pentru restabilirea progresivă a bolnavului. În cazurile refractare, analgezia prelungită realizată prin perfuzie epidurală cu anestezice locale, asociată cu proceduri fizioterapice, poate să aibă succes. Nu există trialuri controlate pentru vreunul din tratamentele folosite în distrofia simpatică reflexă, dar s-au comunicat cazuri de ameliorare a simptomelor cu ajutorul corticosteroizilor, al substanţelor antiinflamatoare non-steroidiene, calcitoninei, medicamentelor antiepileptice, blocantelor canalelor de calciu şi antidepresivelor triciclice. Cu toate acestea, niciunul din medicamentele de mai sus nu este eficace în cazurile severe de distrofie simpatică reflexă, cum este şi cazul altor modalităţi terapeutice (stimulare electrică, măsuri psihologice). În ciuda tuturor eforturilor, se menţine totuşi un mic număr de pacienţi care au o distrofie simpatică reflexă cu adevărat refractară.

Cererile pacienţilor de a li se efectua amputarea membrului afectat trebuie respinse din cauza riscului mare de apariţie a durerilor de tip membru fantomă, cu toate că există date care arată că incidenţa durerilor de bont şi de membru fantomă este redusă dacă se poate realiza o analgezie bună timp de 2–3 zile înainte de amputare. O astfel de analgezie se poate obţine prin blocaj spinal care se va menţine atât preoperator cât şi postoperator.

Toţi pacienţii care sunt bănuiţi de distrofie simpatică reflexă trebuie să fie îndrumaţi de urgenţă spre o clinică specializată în tratamentul durerii, deoarece există date care arată că un tratament instituit precoce poate să prevină instalarea unor forme severe ale bolii.

Durerea provocată de sistemul nervos central

Leziunile sistemului nervos central care duc la instalarea durerii neuropatice implică, de obicei, tractul spinotalamic sau proiecţiile rostrale talamoparietale ale acestuia (vezi tabelul 5.1). In talamus, leziunile care determină dureri de tip talamic (de obicei infarcte) interesează principalii nuclei senzitivi care primesc atât calea lemniscală cât şi o parte din tractul spinotalamic. Leziunile pure ale sistemului lemniscal din coloana dorsală nu produc durere de tip neuropatic, deşi leziunile coloanei cervicale dorsale, cel mai obişnuit fiind vorba de plăci de demielinizare, pot să determine un simptom Lhermitte ale cărui senzaţii sunt neplăcute.

Există, de obicei, o insuficienţă senzitivă care însoţeşte durerea neuropatică centrală, deşi gradul de incapacitate poate fi discret şi este adesea de tip spinotalamic disociat. Ca şi în cazul durerii neuropatice periferice, nu există o corelaţie clară între severitatea durerii şi gradul de pierdere senzitivă.

Leziunile măduvei spinării

Durerea provocată de leziunile măduvei spinării poate fi localizată, uni- sau bilaterală, dar adesea este difuză şi larg distribuită sub nivelul la care s-a produs leziunea. În unele cazuri, durerea este deosebit de intensă la nivel perineal. Ea este în mod uzual de tip continuu, putând avea un caracter de înţepătură, arsură sau de crampă dureroasă. Durerile suprapuse de tip paroxistic, focalizate sau difuze, sunt obişnuite. Atât durerile continue cât şi cele paroxistice sunt de obicei spontane, dar oricare dintre ele poate fi exacerbată de mişcare, oboseală sau emoţie.

Leziunile trunchiului cerebral

Leziunile vasculare care afectează bulbul şi puntea sunt cele mai comune dintre leziunile trunchiului cerebral care provoacă durere. Scleroza multiplă, tumorile, siringobulbia şi tuberculoamele sunt cauze ocazionale. Leziunile limitate la mezencefal nu provoacă durere. Intervenţiile operatorii mai vechi, de tractotomie spinotalamică şi tractotomie trigeminală pot avea, amândouă, drept rezultat instalarea unor dureri severe, motiv pentru care aceste intervenţii nu se mai practică.

Leziunile talamice

Dejerine şi Roussy au fost primii care au descris, în 1906, durerea ca simptom al sindromului talamic. Întregul sindrom include hemianestezie superficială şi profundă, ataxie senzitivă, durere intratabilă, uşoară hemiplegie şi uneori coreo-atetoză. Sindromul este determinat aproape totdeauna de infarct, uneori de hemoragie şi de malformaţii arteriovenoase. Foarte rar el poate fi provocat de tumori care implică talamusul. Leziunile chirurgicale terapeutice la nivelul principalilor nuclei senzitivi ai talamusului pot să provoace durere, iar leziunile care iau naştere în mod spontan şi care provoacă durere apar predominent la nivelul acestor nuclei, nucleii medial şi posterior fiind cruţaţi.

Leziunile corticale şi subcorticale

Leziunile situate rostral faţă de talamus care produc durere neuropatică sunt extrem de rare şi includ leziuni vasculare, leziuni traumatice şi tumori. Apariţia durerii s-a observat şi după cortextomie parietală terapeutică, intervenţie care nu se mai practică în prezent, ca şi după hemisferectomie pentru epilpsii grave cu hemiplegie infantilă sau pentru tratamentul tumorilor.

Mecanismul durerii neuropatice datorită leziunilor sistemului nervos central

Hiperactivitatea celulară

Hiperactivitatea celulelor din cornul dorsal care au fost deaferentate a fost discutată mai sus. În afară de aceasta, se ştie în prezent că rizotomia dorsală poate să provoace o deinhibare similară a celulelor din complexul ventrobazal al talamusului. Acest lucru arată că leziunile caudale pot determina schimbări la nivel rostral, la distanţă. Înregistrări directe efectuate la nivelul neuronilor talamici în cursul explorării pacienţilor cu durere talamică sau mielopatică au pus în evidenţă salve de descărcări cu frecvenţă înaltă.

Alterarea sensibilităţii celulelor

La un mic număr de pacienţi s-au făcut observaţii psihofizice în cursul explorării talamusul înainte de a se provoca leziuni sau de a se folosi proceduri de stimulare pentru tratamentul durerii refractare. Acelaşi tip de observaţii (de control) s-a efectuat şi la pacienţi cu tulburări de motilitate, dar fără dureri. La pacienţii cu tulburări de motilitate şi la cei cu dureri nociceptive intratabile, stimularea tractului spinotalamic sau a complexului ventrobazal nu a provocat decât rareori dureri de tip arsură, spre deosebire de pacienţii care sufereau de durere neuropatică, la care durerea şi senzaţiile de arsură puteau fi evocate prin stimularea mai multor puncte, se raportau la partea contralaterală şi se suprapuneau cu zona în care pacientul avea dureri permanente de tip neuropatic. Senzaţii similare puteau fi provocate de stimularea tractului spinotalamic la nivelul mezencefalului, sau a proiecţiilor rostrale ale talamusului, precum şi în cortexul somatosenzorial, fiind întotdeauna raportate la zona în care pacientul acuza dureri permanente.

Aceste fapte constitue dovezi suplimentare că o leziune care se produce la un nivel relativ caudal al sistemului nervos central poate să determine modificări rostrale în porţiuni ale sistemului nervos care nu sunt implicate în leziunea iniţială. Activitatea unor celule este modificată în aşa fel încât senzaţiile evocate de ea este percepută în mod anormal sub formă de durere. Mecanismul prin care sunt produse aceste moficări, în special la nivel rostral, este în

mare măsură necunoscut, dar implicaţiile în ceea ce priveşte tratamentul, mai ales tratamentul neuroablativ, sunt clare.

Opiaceele endogene şi durerea neuropatică

Nu există destule date care să indice că opiaceele implicate în mecanismul endogen de suprimare a durerii sunt activate de durerea neuropatică. Trialurile terapeutice în care s-a stimulat electric substanţa cenuşie periapeductală par să arate o eficienţă mult mai mare în cazul durerii nociceptive decât în cel al durerii neuropatice. Mai mult, opiaceele administrate pe cale sistemică produc o bună reducere a durerii neuropatice doar la un număr mic de pacienţi, spre deosebire de durerea nociceptivă care răspunde de obicei bine.

Activitatea simpatică şi durerea neuropatică datorită leziunilor sistemului nervos central

Blocajul simpatic periferic temporar poate uneori să amelioreze durerea neuropatică datorită leziunilor sistemul nervos central, ceea ce sugerează că acest blocaj poate acţiona prin reducerea sau modificarea parţială a fluxului aferent, cu efecte terapeutice secundare la nivel central. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor care au dureri datorate leziunilor sistemul nervos central nu răspund la blocajul simpatic şi nu sunt comunicări care să menţioneze pacienţi ce au avut rezultate bune după blocaj simpatic temporar, sau care să obţină o analgezie de durată ca urmare a simpatectomiei permanente.

Implicaţii terapeutice

Este clar că după leziunile produse la nivelul căilor somatosenzoriale pot apărea numeroase modificări fiziopatologice, la niveluri diferite. Modul în care acestea interacţionează nu este cunoscut cu certitudine, deşi multitudinea sediilor posibile ale anomaliilor ar putea fi un factor important în explicarea variaţiei în apariţia durerii, fie că este vorba de leziuni periferice fie centrale. Este limpede în prezent de ce numeroasele proceduri neuroablative recomandate în trecut pentru tratamentul durerii neuropatice cronice au, în cel mai bun caz, un efect temporar şi pot duce, ele însele, la instalarea durerii neuropatice, chiar după ani de zile. Acest lucru a determinat o trecere spre utilizarea procedurilor de stimulare terapeutică. O mică minoritate de pacienţi sunt consideraţi ca posibili beneficiari ai tratamentului neuroablativ, aceştia fiind, aproape exclusiv, pacienţi canceroşi la care prognosticul general este foarte reţinut.

Aspectele psihologice ale durerii

Factorii psihologici sunt adesea de mare importanţă în durerea cronică. Nerecunoaşterea lor şi lipsa încercărilor de a-i trata pot să contribuie în mod considerabil la apariţia şi întreţinerea durerii cronice a pacientului, ducând invariabil la un rezultat nesatisfăcător. Răspunsul individual la durere variază enorm, în special în ceea ce priveşte gradul în care durerea duce la pierderea funcţiilor normale. Lăsând deoparte problema intensităţii durerii, care este evident de o mare importanţă, trebuie consideraţi cel puţin încă cinci alţi factori. Primul este perceperea semnificaţiei durerii de către pacient. De exemplu, o entorsă a gleznei, deşi foarte dureroasă, are o cauză precisă şi posibilitatea cunoscută de a se vindeca, în timp ce durerile de cap persistente pot da naştere temerilor de tumoare cerebrală şi pot fi asociate cu o pierdere funcţională mult mai importantă. În al doilea rând, deosebirile de personalitate şi de structură psihologică au şi ele o influenţă importantă. Acest lucru este în mod special valabil pentru persoanele anxioase, care au nevoie de o analgezie mai puternică şi la care decompensarea comportamentală este mai mare decât ar fi normal. În al treilea rând, factorii de mediu din viaţa socială, domestică şi din activitatea pacientului au o influenţă puternică asupra modului de percepere al durerii şi asupra efectelor ei. În al patrulea rând, factorii culturali pot fi şi ei importanţi. Comportamente legate de durere care sunt permise şi chiar aşteptate într-o societate pot fi inacceptabile într-o altă societate. În legătură cu acest aspect trebuie arătat că comportamentul faţă de durere este învăţat într-o perioadă îndelungată, în copilărie şi adolescenţă, şi că pot exista circumstanţe neobişnuite şi individuale în unele familii care duc la reacţii anormale faţă de durere. În fine, beneficiile derivate din problemele medicale, nevoia de a prezenta un anumit tip de comportament cu conotaţii medico-legale, precum şi dorinţa de a beneficia de concediu şi de a păstra indemnizaţiile de incapacitate pot să devină factori importanţi, cu mare influenţă asupra exprimării acuzelor şi cu efecte asupra capacităţilor funcţionale.

O apreciere a acestor factori este deci esenţială pentru evaluarea generală a pacienţilor care acuză dureri cronice. Adesea, pacienţii fie ignoră existenţa acestor factori fie nu doresc să discute aspectele psihologice, lucru care contrastează puternic cu disponibilitatea lor de a discuta aspectele somatice ale durerii.

Există numeroase controverse legate de trăsături ale personalităţii care pot predispune unele persoane la instalarea durerii cronice. Problema principală în cazul pacienţilor care sunt asistaţi în clinicile pentru tratarea durerii este că ei au suferit de durere un timp îndelungat şi că acest lucru i-a modificat psihologic. Obţinerea unor date rezultate dintr-un control adecvat este foarte dificilă pentru multe tipuri de stări dureroase. Cu toate acestea, este clar că anumiţi factori psihologici par să predispună unii pacienţi la instalarea durerii cronice. Anomalii psihologice obişnuite prezente la pacienţii cu dureri cronice includ depresiunea, pierderea libidoului, tulburări de somn, starea de oboseală, reducerea activităţii şi preocupare pentru starea somatică.

Factori psihiatrici care predispun la apariţia durerii cronice

Pacienţii care suferă de depresie majoră se regăsesc mai frecvent în rândul celor care suferă de dureri cronice. Depresia preexistentă scade capacitatea pacienţilor de a se acomoda cu durerea cronică. Durerea intensifică depresia care, la rândul ei, va duce la o sporire a acuzelor dureroase. Atenţia exagerată acordată tratamentului elementului somatic al durerii pacientului deprimat şi ignorarea depresiei şi a necesităţii de a o trata duc la rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului durerii.

Tulburările de somatizare

Acestea se referă la o stare cronică, care debutează înainte de vârsta de 30 de ani, adesea mult mai devreme, în cadrul căreia pacienţii acuză un mare număr de simptome somatice, la momente diferite, asociate cu certitudini de nezdruncinat că suferă de boli

grave. La acest grup de pacienţi durerea este adesea una din acuze. Uneori sunt necesari mai mulţi ani pentru ca tulburarea să devină evidentă şi, în general, ea este diagnosticată mai rar. Tratamentul este totdeauna dificil, dar diagnosticul ar trebui să determine o abordare mai atentă şi mai selectivă în investigarea simptomelor nou apărute.

Tulburările de conversie

Şi în acest caz este vorba de acuze care nu sunt sprijinite de existenţa unor modificări somatice. Pacienţii din această categorie tind să prezinte doar un singur simptom, acesta putând fi durerea cronică, spre deosebire de pacienţii din categoria precedentă care adesea au simptome multiple. O altă trăsătură distinctivă a acestei tulburări este relativa indiferenţă faţă de simptome şi a efectelor acestora, precum şi provocarea lor de către evenimente cu mare semnificaţie afectivă pentru pacient. Tratamentul simptomatic are efecte foarte limitate iar vindecarea nu se poate obţine decât cu ajutorul tratamentului psihiatric corespunzător.

Ipohondriile

Prin ipohondrie se înţelege preocuparea nejustificată în legătura cu prezenţa unei boli grave, frecvent o anumită boală, preocupare care dăinuie mulţi ani, de exemplu în legătură cu boala canceroasă. Pacientul se plânge excesiv în legătură cu simptome fără importanţă şi devine extrem de anxios, deşi nu este incapacitat fizic, spre deosebire de unii pacienţi cu tulburări de somatizare şi mulţi dintre cei cu tulburări de conversie. Şi în acest caz, pentru a fi eficace, tratamentul necesită colaborarea psihiatrului.

Durerea psihogenă

Această categorie, distinctă de cele enumerate mai sus, este discutabilă. Cu toate acestea, la unii pacienţi, apariţia durerii este o modalitate de a sublima probleme de vinovăţie, care îşi au frecvent originea în sentimente de natură agresivă, sau în comportamente sau emoţii sexuale inadmisibile sau inacceptabile. Experienţele din copilărie sunt considerate a fi importante. Ameliorarea simptomelor dureroase la aceşti pacienţi necesită adesea un tratament psihiatric prelungit, care întâmpină dificultăţi deoarece anomalia psihologică este adânc înrădăcinată, fiind legată de evenimente din copilărie.

Indicaţii pentru tratamentul durerii cronice

Nu este scopul acestui capitol de a descrie tratamentul numeroaselor sindroame dureroase individuale pentru care pacienţii sunt îndrumaţi spre o clinică specializată. În tabelul 5.4 sunt listate câteva dintre problemele cele mai obişnuite. Se poate vedea că unele dintre acestea necesită o colaborare cu un specialist corespunzător. La aceşti pacienţi, problemele de diagnostic pot continua şi este esenţial să se revizuiască periodic cauza durerii. Clinicile multidisciplinare pentru tratamentul durerii au un personal de bază ce include anestezişti, fizioterapeuţi, specialişti în boli profesionale şi psihologi, dar este important ca acestora să li se asocieze şi alţi specialişti, în special un neurolog şi un psihiatru.

Măsuri locale

Contrastimularea

Majoritatea durerilor sunt locale şi măsurile de tratament local trebuie întotdeauna să fie aplicate în primul rând, deşi poate fi necesară o combinaţie de tratament local şi sistemic. Indiferent de tipul de durere, fie că este vorba de durere nociceptivă fie neuropatică, tehnicile de contrastimulare pot fi de ajutor. Aceste metode simple şi eficace sunt adesea neglijate, în favoarea tratamentului sistemic cu medicamente care, de obicei, are efecte secundare nedorite.

Căldura şi frigul

Multe din durerile musculo-scheletice rezistente la tratament răspund la aplicarea de căldură fie sub formă de căldură radiată fie ca aplicaţii calde. Durerea neuropatică tinde să fie exacerbată de frig, excepţie făcând nevralgia postherpetică unde aplicarea de împachetări reci timp de 20 de minute poate să reducă alodinia pe o durată de câteva ore.

Vibraţiile şi ultrasunetul

Atât durerea nociceptivă cât şi cea neuropatică pot să răspundă la aceste tratamente simple; vibraţiile sunt mai practice în cazul tratamentelor de durată, deoarece se pot aplica regulat de către pacient la domiciliul său. Aplicarea regulată a ultrasunetelor timp de câteva săptămâni poate avea un efect de durată, de exemplu în nevralgia postherpetică.

Stimularea electrică transcutanată şi acupunctura

Stimularea electrică transcutanată, acţionând prin inhibiţie segmentară, este eficace într-un mare număr de afecţiuni cronice dureroase diferite ca origine, dar este probabil mai eficientă în tratamentul durerilor neuropatice decât în cele nociceptive. Stimularea electrică transcutanată poate să producă analgezie pe o zonă mai mare decât ar fi justificat din punct de vedere al inhibiţiei segmentare, acest lucru fiind probabil datorat mecanismului difuz de control inhibitor al stimulilor dureroşi despre care am vorbit deja. O perioadă de încercare de 2–3 săptămâni, în care pacientul aplică electrozii în diverse zone, este esenţială înainte de a trage concluzia că metoda este nefolositoare.

Acupunctura acţionează probabil prin inhibiţie segmentară şi prin controlul difuz inhibitor al stimulilor dureroşi. Acesta din urmă este mai marcat în cazul contrastimulării prin acupunctură decât cu stimularea electrică transcutanată.

Nivelul endorfinelor din LCR este crescut ca urmare a acupuncturii, dar nu şi după stimularea electrică transcutanată, iar analgezia indusă de stimularea electrică transcutanată nu este suprimată de naloxon. Deşi controlul inhibitor difuz poate fi mediat parţial de opiacee, stimularea electrică transcutanată pare să inducă un alt tip de control inhibitor difuz, care nu este dependent de mecanismul opiaceelor endogene.

Anestezicul local

Un unguent simplu cu lignocaină, deşi se absoarbe doar în mică măsură, poate fi de ajutor în zonele de alodinie şi hiperpatie severă, în special la unii pacienţi care au sindroame dureroase provocate de cicatrice, bonturi de amputaţie sensibile şi nevralgie postherpetică.

Tabelul 5.4. **Situaţii întâlnite în mod obişnuit în clinicile specializate în tratamentul durerii**

Dureri musculo-scheletice
Artrita cronică degenerativă neinflamatorie, mai ales vertebrală
Dureri greu de definit: fibromialgia
Dureri mixte, musculo-scheletice şi radiculare
Durerile lombare şi ale membrelor inferioare:
– dureri lombare iradiate
– dureri radiculare
– eşecuri după tratamentul chirurgical lombar
– arahnoidite
Durerile cervicale asociate cu brahialgie:
– dureri musculo-scheletice
– dureri radiculare
– eşecuri după tratamentul chirurgical cervical
Nevralgia postherpetică
Mononeuropatii dureroase:
– post-traumatice
– durere persistentă cu încarcerare
Polineuropatii dureroase, mai ales neuropatii ale fibrelor subţiri
Alte dureri neuropatice:
– durerea talamică
– durerea mielopatică, în special după traumatisme
– smulgerile de plex brahial
Cefalee dificilă şi dureri faciale
Durere cronică perineală, fără cauze locale evidente
Tulburări psihiatrice:
– tulburări de somatizare
– durerea psihogenă

Aplicarea topică de capsaicin

Capsaicina (0,075%) poate, de asemenea, să fie eficace în astfel de situaţii, probabil prin acţiunea de desensibilizare a fibrelor aferente de tip C pentru perioade îndelungate de timp. Pe de altă parte, există riscul ca la anumiţi pacienţi să provoace o senzaţie de arsură dureroasă intolerabilă.

Injecţiile locale de anestezic şi opiaceele administrate spinal

Blocajul anestezic al ţesuturilor periferice, al nervilor periferici sau rădăcinilor poate fi folositor în trei moduri. În primul rând, se poate defini cu mai mare precizie originea unei anumite dureri. În al doilea rând, anestezicul administrat într-un punct de declanşare periferic, de exemplu în muşchi, poate să reducă aria de iradiere a durerii şi să constitue un tratament eficace cu serii de injectări. În al treilea rând, în cazul durerii neuropatice datorită leziunilor nervilor periferici sau leziunilor radiculare, imposibilitatea de a suprima în totalitate durerea cu ajutorul unor blocaje corect efectuate indică contribuţia unui element secundar, de durere centrală, care este mai puţin tratabil cu măsuri terapeutice aplicate periferic. O serie de studii comunică un răspuns mai bun la aplicarea unei combinaţii de anestezic local şi corticosteroizi în cazuri de cicatrice dureroase, şi leziuni ale nervilor periferici, cum ar fi neurinoamele. Pe de altă parte, modificările tisulare locale provocate de injecţii pot să determine exacerbarea durerii.

Injectarea epidurală a unui anestezic local, cu sau fără asociere cu un opiaceu,poate produce analgezie pe o suprafaţă mare. Utilizarea acestei metode în analgezia obstetricală şi în alte proceduri este bine stabilită. În vederea reducerii durerii cronice, injectarea epidurală, unică sau repetată, poate avea un efect parţial de durată la unii pacienţi. Utilizarea unor opiacee foarte solubile în lipide, cum este fentanilul, asigură o absorbţie locală rapidă în ţesutul nervos din regiunea vârfului cateterului producând o analgezie bună şi cu reducerea riscului de difuziune a medicamentului. Astfel, calea epidurală poate fi folosită cu siguranţă la orice nivel al coloanei, cu excepţia zonei cervicale din cauza riscului mai mare de a produce depresie respiratorie. Durerile lombare asociate cu dureri radiculare care nu pot beneficia de tratament chirurgical, arahnoidita şi brahialgia asociată cu dureri cervicale pot să răspundă bine la astfel de tratamente.

O metodă recent introdusă pentru tratamentul durerii care nu este de origine malignă este perfuzia epidurală cu un anestezic local asociat cu un opiaceu timp de 2–3 săptămâni. La unii pacienţi o astfel de perioadă de analgezie poate să rezulte în uşurarea de lungă durată sau chiar permanentă a durerii, deşi, în mod obişnuit, durerea reapare cu aceeaşi intensitate după zile sau săptămâni.

Un grad variabil de blocaj motor se manifestă ca urmare a analgeziei epidurale, asociat uneori cu pierderea controlului sfincterian vezical şi intestinal, deşi este posibil să se titreze cantitatea de medicament care se foloseşte, astfel încât să se obţină blocaj sensorial unilateral localizat, ceea ce se însoţeşte de un deficit motor minim, fără tulburări sfincteriene. Perfuzia epidurală sau intratecală de opiacee pe perioade îndelungate de timp s-a dovedit a fi utilă în tratamentul durerii pelviene provocate de cancer.

Injectarea unor concentraţii foarte reduse de morfină în ventriculul III poate produce o analgezie profundă, riscul de depresie respiratorie fiind mic. Această procedură a fost recomandată pentru diminuarea durerii bilaterale provocată de cancerul regiunii cervicale şi a bazei craniului, dar este posibil ca ea să capete şi aplicaţii mai largi.

Blocajul simpatic

Injectarea intravenoasă a blocantelor simpatice cu acţiune scurtă (fentolamin) are o oarecare valoare pentru identificarea acelor pacienţi la care durerea este intreţinută de o componentă simpatică şi pentru a prezice răspunsul la alte tipuri de blocaje simpatice, fie blocajul local anestezic al ganglionilor simpatici cervicali sau lombari, fie blocajul regional intravenos cu guanetidin (cu tehnica de blocaj Bier), prin care administrarea se face în braţ sau în gambă, şi care permite să se obţină un blocaj simpatic parţial cu o durată de câteva zile. În cazurile în care durerea provocată de o leziune nervoasă periferică este întreţinută de o componentă simpatică, se poate obţine, uneori, un efect analgezic cumulat cu ajutorul unei serii de astfel de blocaje. Rezultatul simpatectomiei permanente, cu proceduri chirurgicale sau chimice (fenol), este adesea descurajant din motive care nu sunt clare. Un risc suplimentar pe care-l reprezintă simpatectomia cu fenol este acela de deteriorare a plexurilor din vecinătate (brahial sau lombosacral). Din acest motiv este preferabil să se folosească blocaje simpatice temporare repetate.

Medicamente administrate pe cale sistemică

Analgezicele simple, antiinflamatoarele nonsteroidice şi opiaceele slabe

Analgezicele simple, cum sunt paracetamolul şi aspirina, agenţii antiinflamatori nonsteroidici şi opiaceele slabe (inclusiv codeina, dihidrocodeina şi dextropropoxifenul), agoniştii parţial

opiacei (buprenorfina), medicamentele mixte, agoniste-antagoniste (pentazocina) şi opiaceele puternice pot avea un efect benefic în cazul durerii nociceptive. Tratamentul de lungă durată poate fi limitat din cauza efectelor secundare, iar în cazul opiaceelor se pun şi probleme suplimentare legate de riscul de obişnuinţă şi de toxicomanie. Trebuie să se facă o evaluare clinică atentă atunci când se intenţionează utilizarea oricărui medicament analgezic pentru perioade îndelungate de timp. Toate aceste analgezice sunt mult mai puţin eficace în tratamentul durerii neuropatice. Cu toate acestea, mulţi pacienţi cu dureri neuropatice, atât de origine centrală cât şi periferică, confirmă un grad oarecare de analgezie de durată, mulţi dintre ei preferând să li se administreze opiacee slabe sau simple analgezice pe termen lung. Trebuie totdeauna să se reziste la insistenţele bolnavilor de a li se prescrie morfină sau alte opiacee puternice dacă durerea nu este provocată de o boală malignă.

Medicamentele psihotrope: antidepresive, tranchilizante şi neuroleptice

Depresia însoţeşte în mod frecvent durerea cronică şi scade toleranţa la durere. Tratamentul antidepresiv va ajuta pacienţii care suferă de depresie, indiferent care este tipul de durere pe care-l acuză. Antidepresivele triciclice au un efect de amplificare a căii analgezice bulbospinale descendente către cornul posterior, mediată de 5HT, şi din punct de vedere teoretic au un efect analgezic independent de cel antidepresiv. Efectul analgezic al amitriptilinei a fost demonstrat clar în unele cazuri de dureri neuropatice, în special în cazurile de nevralgie postherpetică. Zimolidina, un agent triciclic cu efect serotoninergic mai puternic decât al amitriptilinei, este însă mai puţin eficace, iar noile preparate, mai selective, inhibitori ai serotoninei nu sunt superioare amitriptilinei din punct de vedere al efectului lor analgezic.

Benzodiazepinele, cum sunt diazepamul, oxazepamul şi clordiazepoxidul pot fi de folos pentru diminuarea de scurtă durată a anxietăţii şi a spasmului muscular asociat cu unele dureri. Cu toate acestea, utilizarea lor cronică este limitată din cauza efectelor de tip sedativ, disforic, din cauza dependenţei şi a efectelor severe la întreruperea tratamentului care pot apărea la unii pacienţi. Acest lucru este în mod special valabil pentru lorazepam.

Pentru tratamentul durerii neuropatice au fost recomandate adesea medicamentele neuroleptice dar în absenţa unor date clare, care să confirme efectele pozitive în cadrul trialurilor controlate, este preferabil să se evite administrarea acestor preparate din cauza efectelor lor extrapiramidale. O excepţie este clorprotixenul care poate fi de folos într-o varietate de dureri neuropatice şi care, la dozele uzuale (până la 45 mg/zi), nu produce efecte extrapiramidale.

Medicamentele antiepileptice

Aceste medicamente nu au efecte asupra durerilor nociceptive. Cu excepţia efectului remarcabil de specific al carbamazepinei în tratamentul nevralgiei trigeminale, medicamentele antiepileptice sunt ineficiente şi în durerea neuropatică. Deşi s-a afirmat despre carbamazepin, fenitoin, valproat şi clonazepam că ar fi utile pentru tratamentul acestui tip de durere, singurele rezultate pozitive au fost raportate în cadrul unor studii pe termen scurt şi necontrolate.

Medicamentele care blochează simpaticul

Cu excepţia fentolaminei, nici *alfa-* şi nici *beta*-blocantele nu par să aibă un efect analgezic de lungă durată în tratamentul durerii cronice.

Medicamentele cu efect de stabilizare a membranei

Perfuziile intravenoase cu lignocain folosind doze de 1 mg/kg reduc durerea neuropatică şi alodinia asociată acesteia, ca şi hiperpatia, dar acesta nu este un mod practic de tratament pe termen lung. Mexiletina, care poate fi administrată pe cale bucală, are proprietăţi de tip anestezic şi de stabilizare a membranei, exercitând un efect analgezic de scurtă durată în neuropatia diabetică periferică dureroasă. Cu toate acestea, tratamentul pe termen lung, atât în cazul acestei neuropatii cât şi în altele, precum şi într-o varietate de dureri neuropatice centrale, nu are efecte analgezice.

Rolul chirurgiei în tratamentul durerii cronice

Indicaţiile de tratament chirurgical al durerii cronice sunt foarte limitate în prezent. Aceste indicaţii şi unele comentarii cu privire la aspecte particulare ale unor leziuni situate la niveluri diferite sunt discutate aici.

Neuroliza periferică

Riscul de a produce dureri de tip neuropatic prin aplicarea procedurilor neurolitice este mare. Neurectomia parţială percutană intercostală prin folosirea frecvenţelor radio poate să reducă durerea provocată de invazia malignă a peretelui toracic. Aceeaşi tehnică reduce alodinia din nevralgia postherpetică, dar tinde să amplifice deaferentarea şi poate determina o exacerbare a durerii. Neuroliza pentru tratamentul altor mononeuropatii senzitive benigne, cum este meralgia parestezică, poate să permită obţinerea unei analgezii de scurtă durată dar, de obicei, are drept rezultat apariţia ulterioară a unui alt tip de durere, mai intensă. În afară de aceasta, pierderea senzitivă însăşi este greu tolerată. Combinaţia de pierdere senzitivă şi durere este cunoscută sub numele de anestezie dureroasă şi constituie o problemă în special când se produce la nivel facial, fiind provocată de proceduri neurolitice folosite în tratamentul nevralgiei trigeminale.

Rizotomia

Aplicarea procedurilor chirurgicale la nivelul rădăcinilor posterioare are avantajul teoretic de a determina leziuni selective ale fibrelor senzitive, dar pot fi necesare intervenţii pe mai multe rădăcini adiacente, deoarece majoritatea leziunilor periferice sunt rareori limitate la o singură rădăcină. În astfel de situaţii, pierderea senzitivă este inacceptabilă. Deşi rizotomia a fost recomandată pentru tratamentul unor tulburări cum este nevralgia occipitală şi coccidinia, rezultatele pe termen scurt nu pot fi prevăzute şi riscul de a produce un nou tip de durere neuropatică cronică este mare.

Leziunile zonei de intrare a rădăcinii posterioare

Leziunea zonei de intrare a rădăcinii posterioare în măduvă a fost imaginată de Nashold şi se bazează pe observaţia că neuronii

deaferentaţi din cornul posterior au o activitate dezinhibată. Acest lucru este relevant pentru unele situaţii cum este nevralgia postherpetică şi smulgerea plexului brahial. Leziunile sînt produse prin termocoagulare sau cu radiaţie laser în straturile superficiale ale cornului posterior la nivelul segmentelor spinale deaferentate. Ca şi în cazul altor proceduri neuroablative, dimensiunea leziunii provocate este dificil de controlat şi instalarea unui grad oarecare de slăbiciune piramidală ipsilaterală este destul de obişnuită, ceea ce indică o leziune care se extinde mult în profunzimea cornului posterior. Durerea provocată de smulgerea plexului brahial este singura indicaţie acceptată în prezent pentru practicarea acestei intervenţii, deşi ea ar putea avea un rol şi în durerea mielopatică asociată cu paraplegie. În nevralgia postherpetică există un risc inacceptabil de instalare a unor deficite motorii, iar acest fapt împreună cu rezultatele variabile în ceea ce priveşte obţinerea analgeziei au determinat majoritatea centrelor să abandoneze acest tip de intervenţie în nevralgii.

Cordotomia anterolaterală

Secţionarea tractului spinotalamic în cvadrantul anterolateral al măduvei, intervenţie care în prezent se efectuează cu ajutorul frecvenţelor radio termocoagulante aplicate percutan la nivelul C_2, este folositoare pentru diminuarea durerilor canceroase contralaterale. Analgezia poate fi de scurtă durată, astfel încât procedura este indicată doar pentru pacienţii care au un prognostic de supravieţuire de maximum câteva luni. Practicată de un specialist cu experienţă, riscul de complicaţii este deosebit de redus.

Talamotomia

S-au făcut numeroase încercări de a obţine o analgezie de durată prin producerea selectivă de leziuni la nivelul nucleilor talamici posteriori şi mediali în care sunt proiectate o mare parte din terminaţiile tractului spinotalamic. Leziunile provocate la nivelul grupului intralaminar produc cea mai bună analgezie şi sunt recomandate pentru durerile cronice rezistente la tratament, fie că este vorba de dureri nociceptive fie de dureri neuropatice. Din păcate, analgezia nu durează decât cîteva luni şi există riscul apariţiei unor noi tipuri de disestezie legate de intervenţie.

Leucotomia

Analgezia se poate obţine prin leucotomie, intervenţie care distruge conexiunile frontotalamice. Pacienţii afirmă că durerea este prezentă dar nu-i tulbură la fel de mult sau în acelaşi fel ca înainte de operaţie. Din păcate, această analgezie poate fi obţinută doar cu preţul unor modificări ale personalităţii.

Stimularea sistemului nervos central

Stimularea coloanelor posterioare

Stimularea directă a coloanelor posterioare are o serie de avantaje faţă de alte metode (de exemplu, metoda de stimulare electrică subcutanată) în sensul că poate avea efecte pe arii mult mai întinse. Stimularea coloanelor dorsale este eficientă doar în cazurile în care regiunea dureroasă este acoperită de stimulare, lucru care adesea este dificil de realizat din punct de vedere tehnic. În plus, la mulţi dintre pacienţi rezultatele bune iniţiale nu se menţin o perioadă mai îndelungată, din motive care nu sunt întotdeauna clare. Stimularea coloanelor dorsale poate fi deosebit de utilă în cazurile în care durerea afectează un singur membru inferior, de exemplu în cazul eşecurilor chirurgicale pentru tratamentul radiculitei lombosacrate, sau în prezenţa arahnoiditei. Inhibiţia segmentară la nivelul cornului posterior este unul din mecanismele posibile de acţiune ale stimulării coloanei posterioare, tot aşa cum este inhibiţia rostrală la stimularea talamusului. Stimularea coloanelor dorsale nu ridică nivelul endorfinelor din LCR, iar analgezia pe care o induce nu este reversibilă la naloxon.

Stimularea substanţei cenuşii periapeductale

Stimularea acestei formaţiuni la nivelul extensiei ei rostrale spre ventriculul III din hipotalamus, aşa-numita substanţă cenuşie periventriculară, activează căile analgezice mediate de opiacee şi s-a folosit pentru tratamentul durerilor refractare . Este însă o tehnică dificilă, iar difuzarea stimulării duce adesea la efecte secundare, inclusiv nistagmus şi alte tulburări oculomotorii, greaţă, vertij, dispnee, anxietate şi panică. Suprastimularea duce la obişnuinţă şi dispariţia efectului. Procedura este relativ ineficace în tratamentul durerii neuropatice. În prezent se foloseşte puţin.

Stimularea talamică

Stimularea principalilor nuclei senzitivi talamici poate produce analgezie, probabil printr-un mecanism de poartă, similar cu cel care operează în stimularea electrică transcutanată şi în stimularea coloanelor dorsale. S-a folosit pentru tratamentul durerilor nociceptive şi neuropatice refractare, inclusiv pentru durerea talamică. Tehnicile stereotaxice asociate cu ghidaj tomografic computerizat permit o amplasare precisă a electrozilor şi, spre deosebire de talamotomie, riscul de a provoca leziuni capsulei interne învecinate şi altor structuri este acceptabil de mic. Cu toate acestea, aşa cum se petrec lucrurile şi cu alte tipuri de stimulare neurală, rezultatele sunt imprevizibile iar analgezia obţinută este de scurtă durată.

Măsuri psihologice

Lăsând de-o parte tulburările psihiatrice asociate cu durerea, despre care s-a discutat anterior, şi care necesită în primul rând un tratament de specialitate, intervenţia psihologică are un rol important în tratamentul durerii cronice. La un nivel fundamental, explicarea atentă a naturii problemei, şi în mod particular a durerii neuropatice nonmaligne, este foarte importantă, ca şi asigurarea pacientului că durerea nu indică o evoluţie progresivă a unui tip oarecare de deteriorare tisulară. A-i face pe pacienţi să accepte un grad de responsabilitate pentru durerea pe care o resimt şi pentru tratamentul acesteia este uneori primul pas pe calea controlului durerii de către acesta. Implicarea pacientului în adoptarea unor măsuri terapeutice cum este stimularea transcutanată va face să se accentueze sentimentul pacientului că îşi poate controla durerea.

În afară de aceste procedee simple, există o serie de alte proceduri psihologice utile care includ terapia de relaxare, biofeedback, precum şi metode cognitive şi comportamentale, care constitue baza a numeroase programe de control al durerii. Hipnoza are un rol limitat în tratamentul durerii cronice, dar poate să aibă succes în cazul persoanelor susceptibile.

Reabilitarea

Importanța reabilitării pentru pacienții cu durere cronică nu poate fi îndeajuns subliniată. Pentru mulți dintre aceștia, durerea a constituit punctul central al existenței lor perioade îndelungate de timp, efectele fiind considerabile din punct de vedere al limitării capacității de muncă și al altor activități, precum și al impactului asupra relațiilor personale. Sunt necesare eforturi multidisciplinare la toate nivelurile pentru reabilitarea pacienților cu dureri cronice, dintre care mulți sunt confruntați și cu alte probleme fizice și uneori psihologice. O discuție detaliată despre reabilitare depășește limitele acestui capitol, dar merită să se sublinieze un aspect. Atunci când o procedură de atenuare a durerii, oricare ar fi aceasta, are succes, indiferent cât de temporar este rezultatul obținut, este esențial ca zona afectată să înceapă a fi folosită imediat. Astfel, cu ajutorul blocajelor simpatice sau senzitive, fizioterapeutul poate să înceapă de îndată un program de mișcări pasive și active. Analgezia singură este insuficientă pentru a redobândi funcția și dacă nu se iau măsuri asidue și imediate reabilitarea are multe șanse să eșueze.

Bibliografie

P.D. Wall and R. Melzack (eds). (1994). *Textbook of pain.* 3rd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh

6. Bolile cerebrovasculare

C.P. WARLOW
(*Traducerea: Virgil Apostol*)

Bolile cerebrovasculare includ tulburări ale sistemului vascular care produc ischemia şi infarctarea parenchimului cerebral, precum şi hemoragii în creier sau în spaţiile lichidiene cefalorahidiene. În ţările dezvoltate, aceste boli sunt a treia cauză de deces după bolile coronariene şi cancer, şi sunt responsabile pentru multe din invaliditățile fizice sau mentale ale populaţiei vârstnice. British National Health Service alocă 5% din bugetul său acestei probleme de sănătate.

Definiţii

Mulţi termeni descriptivi pentru bolile cerebrovasculare sunt confuzi, dar doi dintre ei sunt în general acceptaţi: 1) atacul ischemic tranzitor care constă dintr-un deficit acut focal cerebral sau din pierderea capacității vizuale monoculare cu durată de mai puţin de 24 ore, care prin investigare adecvată se poate dovedi a fi urmarea unei boli vasculare embolice sau trombotice; 2) ictusul (accidentul) cerebrovascular care este un episod cu dezvoltare rapidă, focal sau global, cu pierderea unor funcţii cerebrale, mergând până la stare de comă, având simptomologie cu durată de peste 24 ore, cu evoluţie uneori fatală, fără vreo altă cauză aparentă decât cea vasculară, şi care poate fi determinat de un infarct cerebral, o hemoragie intracerebrală primară sau o hemoragie subarahnoidiană. Aceste două definiţii sunt cam rigide pentru că limita de timp care le separă, cele 24 ore, este uneori arbitrară. Astfel, există suferinţe ale pacienţilor la care simptomele şi semnele dispar în câteva zile şi deci, prin definiţie, pot fi numite accidente cerebrovasculare, dar care, după investigaţii, patogenetic şi prin răspunsul terapeutic fac parte din categoria atacurilor ischemice tranzitorii, suferinţe denumite uneori atacuri ischemice reversibile. Totuşi, atacurile cerebrale cu durată de ordinul minutelor sau orelor diferă de episoadele cu durată de zile prin aceea că primele nu sunt niciodată cauzate de hemoragii intracerebrale primare.

Epidemiologie

Incidenţa anuală a ictusurilor în ţările dezvoltate este de 2‰, dar cifra depinde de structura de vârstă a populaţiei, incidenţa crescând cu vârsta (fig. 6.1). Incidenţele pot fi diferite între ţări sau în interiorul unei ţări datorită criteriilor de diagnostic, dacă raportările se referă numai la primul ictus sau la toate ictusurile pe care le poate avea un pacient sau pot depinde de perioada de raportare, deoarece, în ţările dezvoltate, se observă o scădere a acestora în ultimii ani. Prevalenţa ictusurilor este de 5 ‰. Incidenţa anuală a atacului ischemic tranzitor este de aproximativ 0,5 ‰, astfel încât în Marea Britanie se prezintă la medic 25 000 de cazuri noi pe an.

Până la introducerea examenului CT, diferenţierea între infarctele cererbrale şi hemoragiile intracraniene, cu excepţia hemoragiei subarahnoidiene, era nesigură numai pe baze clinice. Astăzi, după introducerea CT, este ştiut că 80% din ictusuri sunt datorate ischemiei cerebrale, 10% hemoragiilor intracerebrale primare şi 10% hemoragiilor subarahnoidiene. În Japonia şi China procentajul datorat hemoragiilor intracerebrale primare este mai ridicat decât în Marea Britanie.

Studiile epidemiologice au identificat factorii de risc pentru ictusuri, care sunt similari celor pentru boala coronariană. Hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc atât pentru infarctul cerebral cât şi pentru hemoragia intracerebrală primară. Riscul creşte o dată cu creşterea valorilor tensiunii arteriale la ambele sexe şi la toate vârstele; acest risc se dublează la fiecare creştere cu 7,5 mm Hg a presiunii sanguine diastolice. Este interesant că în cazul incidenţei infarctelor cerebrale există o diferenţă mult mai mică între sexe decât în cazul incidenţei infarctelor miocardice (fig. 6.1). Alţi factori de risc pentru infarctele cerebrale sunt: toate bolile de inimă, cu un plus pentru fibrilaţia atrială, atacul ischemic tranzitor, bolile vasculare periferice, diabetul zaharat, fumatul, hipercolesterolemia, fibrinogenemia crescută, activitatea factorului VII coagulant, consumul exagerat de alcool, suflurile arteriale cervicale, sănătatea maternă şi infantilă deficitare, factori sociali negativi. Contraceptivele orale cresc riscul ictusurilor de aproape trei ori. Prin identificarea factorilor de risc şi înlăturarea lor la o populaţie asimptomatică este posibil să se facă o profilaxie eficientă a ictusurilor; ictusul este în mod clar neobişnuit la indivizii care nu au factori de risc pentru boli vasculare.

Deşi factorii rasiali şi genetici nu sunt deplin cunoscuţi, exista unele cauze rare dar recunoscute de ictusuri familiale (tabelul 6.1).

Vascularizaţia creierului

Datorită faptului că majoritatea ictusurilor sunt rezultatul infarctelor cerebrale cauzate de o lipsă de aport sanguin a creierului, este importantă cunoaşterea vascularizaţiei intra- şi extracraniene şi a modului în care o placă de aterom, cea mai frecventă modificare arterială pentru suferinţele în speţă, poate afecta irigarea cu sânge a structurilor cerebrale. Creierul are o irigaţie sanguină bogată, furnizată de patru mari artere: arterele carotide interne dreaptă şi stângă şi arterele vertebrale (fig. 6.2). Artera carotidă internă irigă ochiul prin artera oftalmică şi apoi se divide în două ramuri: artera cerebrală anterioară şi artera cerebrală mijlocie, artere care irigă 2/3 anterioare ale emisferei cerebrale, ganglionii de la baza creierului şi regiunea capsulei interne (fig. 6.3). Cele două artere vertebrale se unesc formând artera bazilară, ale cărei ramuri irigă trunchiul cerabral şi cerebelul şi apoi se divide în cele două artere cerebrale posterioare care irigă 1/3 posterioară a emisferelor cerebrale (fig. 6.3). Sistemele arteriale carotidiene sunt interconectate prin artera comunicantă anterioară şi sunt legate de sistemul vertebrobazilar prin arterele comunicante posterioare, formându-se astfel la baza creierului formaţiunea arterială denumită poligonul lui Willis (fig. 6.4). La mulţi indivizi, părţi ale acestui inel arterial sunt hipoplazice şi mai puţin de jumătate din el are modelul schematic amintit. El asigură o excelentă modalitate de compensare circulatorie dacă una din marile surse de sânge este ocluzionată. Această suplinire este asigurată dacă poligonul însuşi nu este afectat de vreun proces ocluziv. Alte căi potenţiale de suplinire pot deveni funcţional eficiente: anastomozele dintre ramurile arterelor carotidă externă şi internă din orbită şi din jurul acesteia, anastomozele dintre teritoriile arteriale diferite care irigă cortexul, anastomozele menigeale, întrucât *dura mater* este irigată de ramuri carotidiene

interne şi externe şi de ramuri ale arterelor vertebrale, precum şi variate anastomoze dintre arterele mari de la baza gâtului.

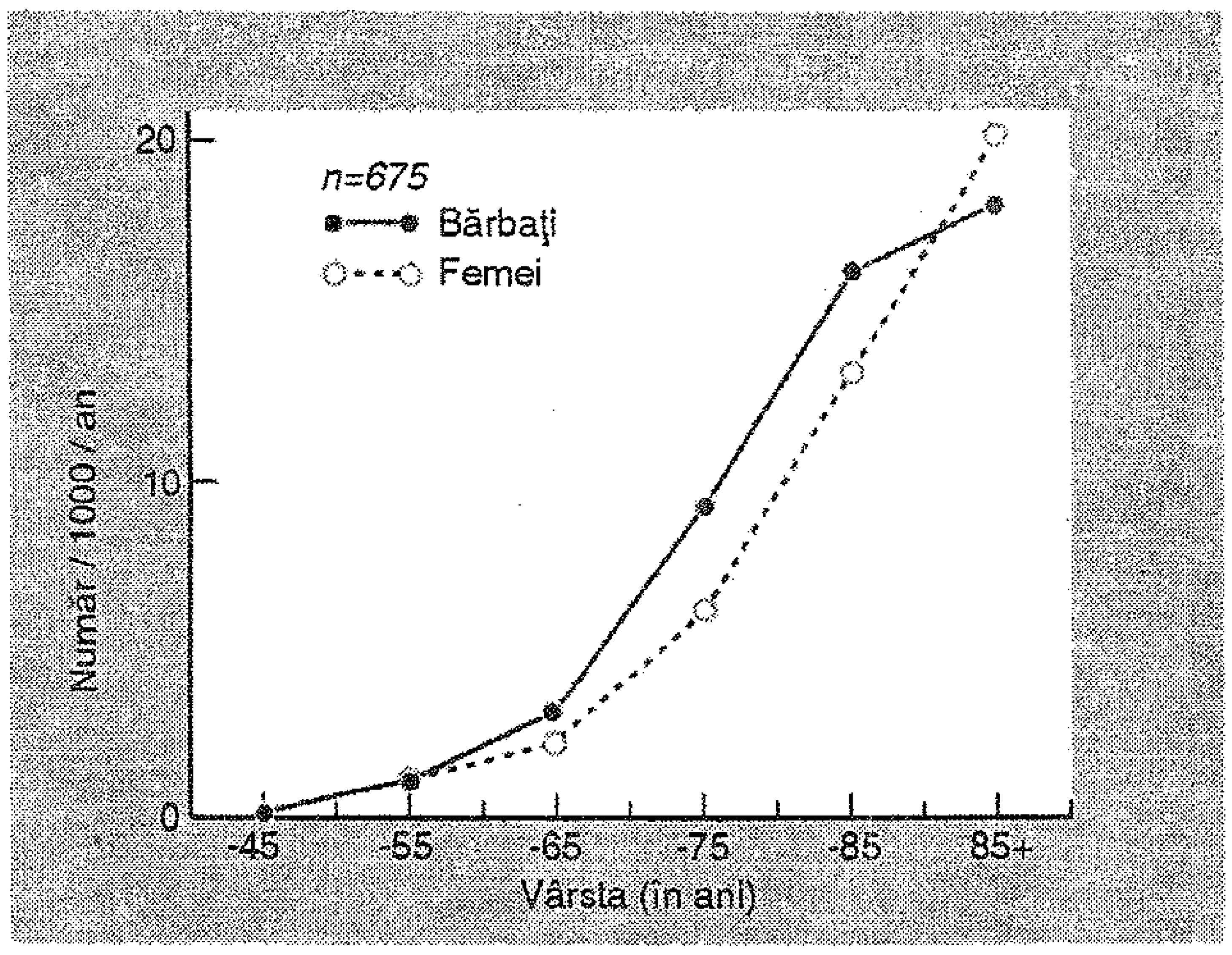


Fig.6.1. Incidenţa pe vârste şi sexe a primului ictus la indivizii din Oxfordshire, 1981-1986. Aproximativ 25% survin la oameni în vârstă sub 65 ani, 50% la vârsta sub 75 ani şi 50% la vârsta de peste 75 ani.

Fluxul sanguin cerebral se autoreglează pentru a asigura o irigare constantă cu sânge a creierului la valori ale tensiunii sistemice maxime cuprinse între 60 şi 160 mm Hg. Între aceste limite pentru creşterea presiunii de perfuzie se produce vasoconstricţia iar pentru scăderea acesteia se produce vasodilataţia. În afara limitelor prezentate anterior, fluxul sanguin cerebral urmează variaţia presiunii de perfuzie: dacă presiunea sistemica scade apare ischemia, dacă presiunea sistemică urcă, apare edemul vasogenic iar ulterior encefalopatia hipertensivă. Limitele autoreglării sunt alterate la hipertensivii cronici, astfel încât la creşteri ale valorilor tensionale sistemice poate apărea ischemia cererbrală. Totuşi, la un pacient cu o hipertensiune susţinută la care autoreglarea este adecvată valorilor tensionale, este mai puţin probabilă apariţia unor leziuni de parenchim cerebral sau a unei encefalopatii hipertensive decât la un normotensiv la care apare o creştere bruscă a valorilor tensionale (de exemplu în eclampsie).

Când creierul suferă un ictus sau se produc alte suferinţe focale, ariile perifocale nu mai sunt capabile de autoreglarea perfuziei, iar fluxul sanguin cerebral urmează fluctuaţiile uneori dramatice ale presiunii sanguine sistemice, în timp ce reactivitatea vasculară la presiunea parţială sanguină a CO_2 este deteriorată (în circumstanţe normale o creştere de 1 mm Hg în P_aCO_2 creşte fluxul sanguin cerebral cu 5%). Aceste anomalii sunt imprevizibile şi sunt probabil dependente de vârsta leziunii cerebrale şi de distanţa faţă de focarul lezional (ischemic sau de altă natură).

Fluxul sanguin cerebral scade o dată cu creşterea hematocritului chiar peste aşteptările normale; însă, deşi vâscozitatea sanguină creşte şi o dată cu ea scade perfuzia, hemoglobina existentă într-o cantitate mai mare asigură un aport de oxigen crescut care compensează într-un fel situaţia existentă.

Ateromul

Ateromul este o suferinţă a arterelor mari şi medii care afectează clinic sau subclinic irigaţia sanguină a organelor ţintă. El tinde să apară în punctele de ramificaţie sau de sinuozitate arterială care sunt zone vulnerabile ale peretelui arterial, prin turbulenţa curgerii la aceste niveluri şi/sau stază sanguină. Ateromul este mai frecvent întâlnit la hipertensivi decât la normotensivi. Sediile obişnuite ale ateroamelor pe pereţii vaselor cerebrale sunt arătate în fig. 6.2 şi cele mai importante sunt la bifurcaţia arterei carotide primitive, la sifonul carotidian în porţiunea intracavernoasă, la originea şi terminarea arterelor vertebrale, la nivelul arterei bazilare, la nivelul poligonului lui Willis, în porţiunea proximală a celor trei artere cerebrale, la originea principalelor artere ale arcului aortic şi la nivelul arcului aortic însuşi. Este remarcabilă absenţa ateroamelor între originea şi sifonul arterei carotide interne.

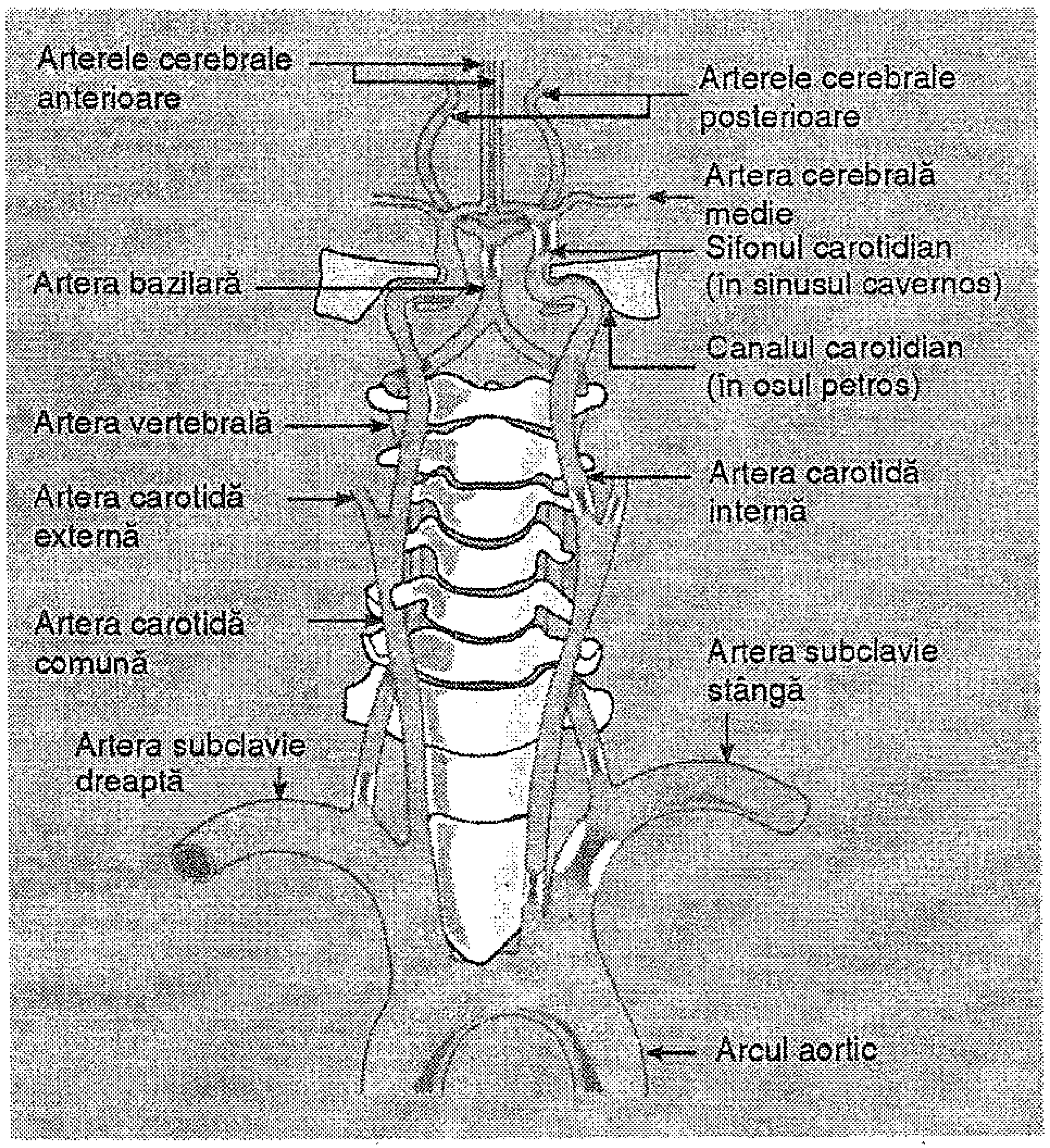


Fig. 6.2. Schema irigaţiei sanguine a creierului şi ochiului. Locurile cele mai afectate de aterotromboză sunt marcate în lumenul arterelor.

Tromboza apare pe o placă ateromatoasă care este, de obicei, ulcerată ca rezultat al fracturării plăcii, necrozei acesteia, hemoragiei din/de sub placă şi, de asemenea, în zonele de turbulenţă a fluxului de sânge datorată stenozelor ateromatoase arteriale suficient de strânse ca să aibă un efect hemodinamic important (turbulenţe poststenotice). Trombii pot obtura arterele, pot determina embolii la distanţă, pot fi lizaţi, pot fi încorporaţi în placa, care i-a creat, sau se pot propaga proximal şi/sau distal. Întregul proces de aterotromboembolism poate fi găsit în diverse stadii evolutive la diferite niveluri arteriale sau chiar pe aceeaşi arteră la un acelaşi individ. Acest proces în diversele sale aspecte stă la baza celor mai multe ischemii şi infarcte cerebrale. Este important de accentuat că există o corelaţie strânsă între nivelul ateromatos al diverselor teritorii arteriale: al creierului, al coronarelor, al membrelor, astfel încât un pacient care are o boală ateromatoasă clinic manifestă într-un teritoriu arterial va avea, cu certitudine, determinări subclinice sau clinice şi în celelalte teritorii arteriale.

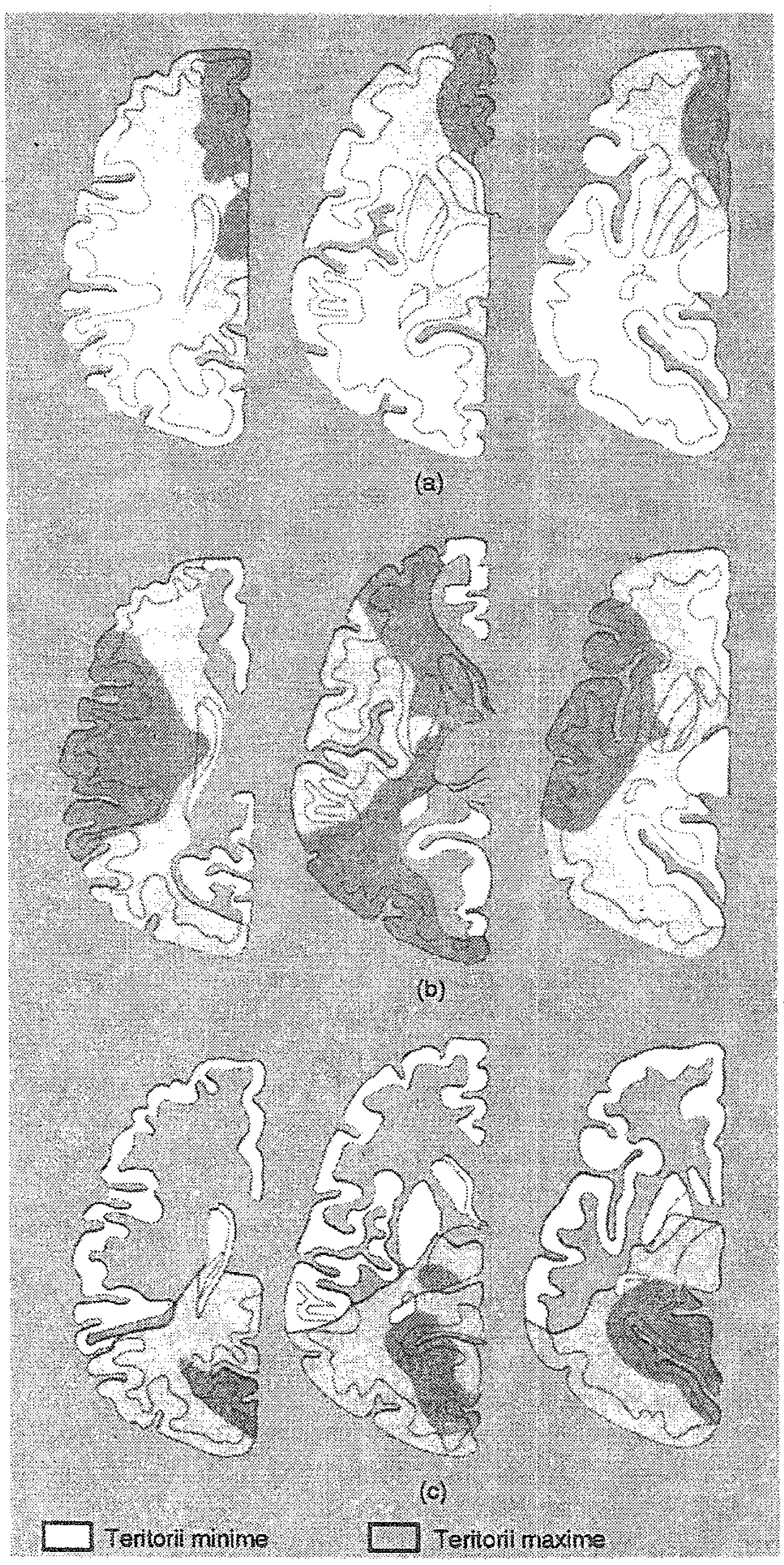


Fig. 6.3 Zonele cerebrale irigate de artera cerebrală anterioară *(a)*, artera cerebrală medie *(b)* şi artera cerebrală posterioară *(c)* reprezentate pe o secţiune orizontală a creierului. Zonele închise reprezintă teritoriul minimal de irigaţie, iar zonele deschise teritoriul maximal de irigaţie (adaptat cu permisiune după Dr. Albert Van der Zwan).

Atacurile ischemice tranzitorii

Cauzele ischemiei cerebrale şi ale infarctului cerebral sunt identice, existând între ele diferenţe cantitative şi nu calitative. Orice cauză a ischemiei, dacă se prelungeşte sau este severă, va determina apariţia infarctării mai ales dacă circulaţia colaterală a teritoriului ischemiat nu este eficientă, iar orice cauză a infarctului cerebral va determina apariţia unui atac ischemic tranzitor, dacă aceasta este mai puţin severă şi mai puţin prelungită. Deşi un atac ischemic tranzitor este definit prin durata simptomatologiei şi semnelor sale mai mică de 24 ore, este improbabil ca ischemia reală a creierului sau a ochiului să fie atât de îndelungată. S-a putut observa persistenţa efectelor clinice ale tulburărilor funcţionale neuronale reversibile, determinate de scurte perioade de ischemie cu durată de numai câteva minute.

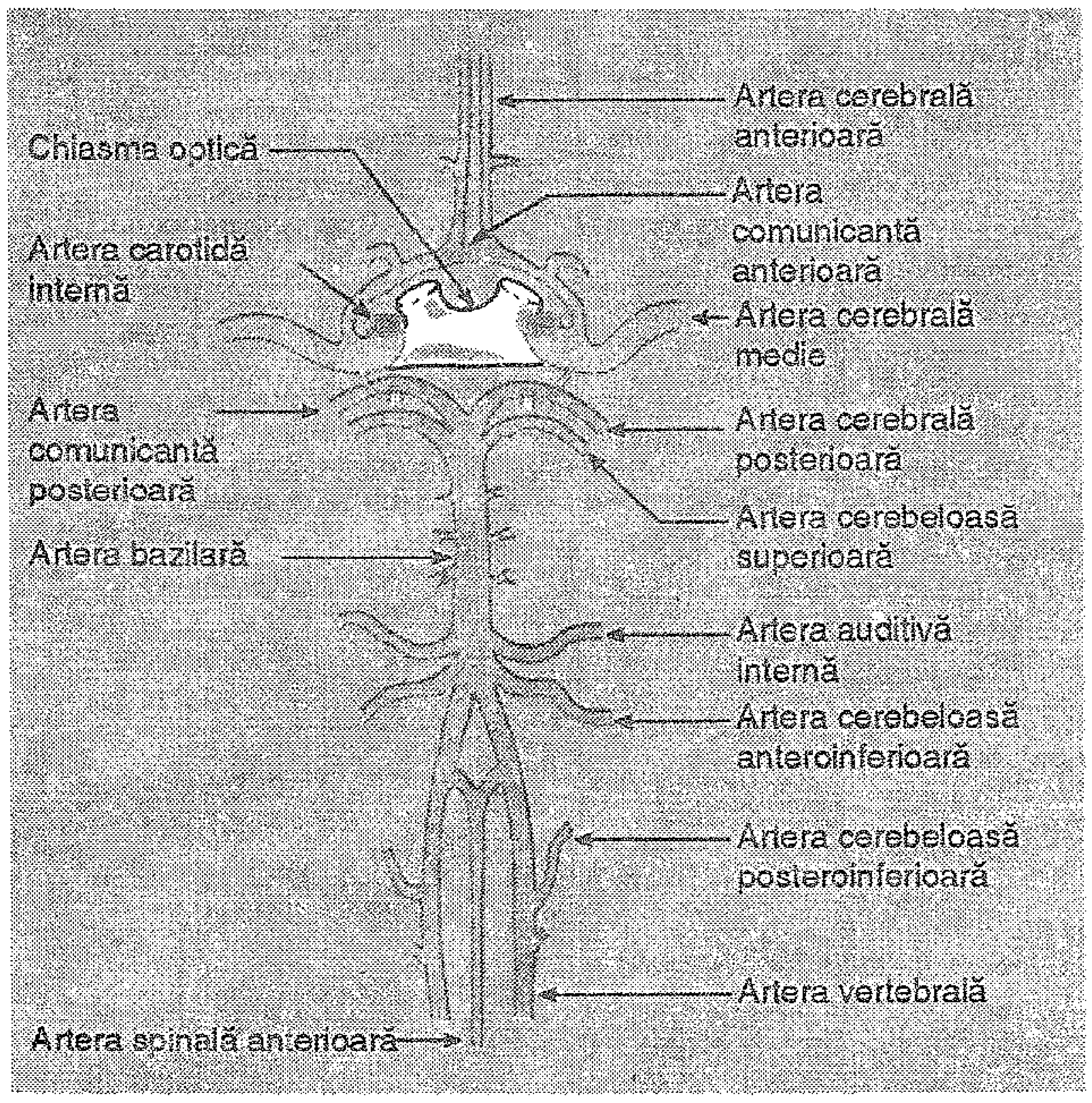


Fig. 6.4. Poligonul lui Willis de la baza creierului şi relaţia sa cu chiasma optică.

Tabelul 6.1. **Unele cauze ale ictusului "familial"**

Anomalii vasculare	Malformaţii vasculare Anevrisme saculare Teleangiectazia hemoragică ereditară
Anomalii ale ţesutului conjunctiv	Sindromul Ehlers-Danlos Pseudoxantoma elasticum Sindromul Marfan Boala rinichiului polichistic Prolapsul de valvă mitrală
Boli hematologice	Hemofilia sau alte deficienţe de factori de coagulare Anemii cu hematii în " seceră". Deficienţa de antitrombină III Deficienţa de proteină C Deficienţa de proteină S
Altele	Hipercolesterolemia familială Angiopatia cerebrală amiloidă Neurofibromatoza Scleroza tuberculoasă Homocistinemia Boala Fabry Migrena Mixomul cardiac Sindromul Von Hippel-Lindau Citopatia mitocondrială

Tabelul 6.2. **Surse cardiace de embolism (în ordine anatomică)**

Embolismul paradoxal din sistemul venos
- Defect de sept atrial
- Defect de sept ventricular
- Persistența de "foramen ovale"
- Fistulă ateriovenoasă pulmonară

Atriul stâng
- Fibrilația atrială
- Boli sinoatriale
- Mixomul
- Anevrism septal interatrial

Valva mitrală
- Stenoza sau regurgitarea reumatică
- Endocardita infecțioasă
- Endocarditele trombotice nonbacteriale (marantice)
- Proteze valvulare
- Calcificări ale inelului mitralei
- Prolapsul de valvă mitrală
- Endocardita Libman-Sacks

Trombuși de perete ventricular stâng
- Infarctul miocardic acut
- Anevrismul de ventricul stâng
- Cardiomiopatia
- Mixomul
- Traumatisme toracice neperforante

Valva aortică
- Stenoza sau regurgitarea reumatică
- Endocarditele infecțioase
- Endocarditele trombotice nonbacteriene (marantice)
- Protezele valvulare
- Calcificările sau/și sclerozele valvulare
- Sifilisul

Boli cardiace congenitale (mai ales cele cu șunt dreapta-stânga)

Chirurgia cardiacă

Atacurile ischemice tranzitorii sunt datorate aterotromboembolismului; la pacienții cu manifestări episodice datorate suferinței arterei carotide interne, s-au demonstrat angiografic boli ale peretelui arterial în peste 50% din cazuri. Totuși, inima (tabelul 6.2) este o sursă potențială importantă de embolii în creier, ochi sau alte organe; aproximativ 30% din pacienții cu atac ischemic tranzitor cerebral au inima ca sursă potențială sau sigură de embolism, cea mai frecventă cauză cardiacă incriminată fiind fibrilația atrială nonreumatică. Asemănător ictusului lacunar (a se vedea mai jos), unele atacuri ischemice tranzitorii sunt datorate bolilor vaselor mici din creier. Altele pot fi datorate embolismului determinat de afectarea aterotrombotică a arcului aortic. O scădere tranzitorie a presiunii sanguine (de exemplu datorată hipotensiunii ortostatice, vasodi-latatoarelor sau altor droguri, aritmiilor cardiace, băilor fierbinți, alimentației abundente) poate cauza atacuri ischemice tranzitorii, dar numai dacă unul sau mai multe trunchiuri arteriale principale ale creierului (sau artera oftalmică pentru ochi) este/sunt foarte stenozate sau total ocluzionate sau dacă exista o arie focală cerebrală cu defect autoreglator, consecința unor leziuni ischemice prealabile. În general, căderile tensionale sistemice produc simptome neurologice nonfocale ca tulburări vizuale bilaterale, vertije, slăbiciune generalizată sau stări de lipotimie. Patogenia atacurilor ischemice tranzitorii vertebrobazilare a fost mai puțin studiată, dar este probabil similară cu cea din teritoriul carotidian deși cauzele hemodinamice sunt mai frecvente decât cele embolice în teritoriul vertebrobazilar; probabil că în acest teritoriu contează atât distorsiunile arterelor vertebrale cât și prezența spondilozei cervicale.

Circa 5% din pacienții cu atac ischemic tranzitor au forme rare de boli arteriale (tabelul 6.3) sau boli hematologice (tabelul 6.4). Este important de insistat asupra faptului că patogeneza atacurilor ischemice tranzitorii este heterogenă și că, deși majoritatea episoadelor este datorată embolismului, emboliile în sine pot consista din orice combinație (plachete agregate, fibrină, fragmente calcifiate de la nivelul valvelor, particule de colesterol desprinse din placa de aterom).

Trăsături clinice

Un atac ischiemic tranzitor începe brusc, iar debutul poate fi în relație cu orice tip de activitate. Atacul poate fi unic, recurent dar nu frecvent și poate implica una sau mai multe zone cerebrale sau ochiul. Deseori, atacurile ischemice tranzitorii sunt de o stereotipie remarcabilă. Simptomele apar în câteva secunde fără trecere de la o regiune la alta a corpului, fiind dependente de zona cerebrală sau de ochiul ischemiat. Elucidarea sediului exact al ischemiei poate fi deficilă la unii pacienți, deoarece aceasta se bazează uneori exclusiv pe date anamnestice care pot fi neclare. Totuși, este important de stabilit dacă atacul ischemic tranzitor este carotidian sau vertebrobazilar, mai ales dacă se are în vedere chirurgia vasculară (a se vedea mai jos).

Ischemia în teritoriul carotidian poate provoca scăderea de forță musculară la nivelul feței sau a membrelor contralaterale, deficite motorii care pot fi izolate sau în combinații diferite, amorțeli și parestezii cu distribuție similară, tulburări ale vorbirii în cazul afectării emisferei cerebrale dominante, dizartrie, de obicei asociată cu deficiențe motorii faciale sau orbire monoculară tranzitorie ipsilaterală (*amaurosis fugax*). Ischemia din *amaurosis fugax* poate altera întregul câmp vizual monocular sau numai jumătățile inferioare sau superioare ale acestuia, descrise de bolnavi ca obturări ale vederii în aceste zone cu durată de secunde. Este important de reținut faptul că *amaurosis fugax* nu este o boală ci un simptom având cauze variate (tabelul 6.5).

Ischemia din teritoriul vertebrobazilar poate produce hemipareză sau tulburări de sensibilitate într-un hemicorp, orbire bilaterală, hemianopsii homonime, diplopii, vertije, vărsături, dizartrie, disfagie, ataxie, un deficit motor bilateral sau un deficit bilateral de sensibilitate. La pacientul cu tulburări unilaterale motorii sau de sensibilitate, este imposibil de precizat care din marile sisteme arteriale este afectat dacă nu se asociază simptome ca, de exemplu disfazia (pentru sistemul carotidian) sau diplopia (pentru sistemul vertebrobazilar).

Simptomele unui atac ischemic tranzitor durează prin definiție până la 24 ore, dar în general nu depășesc minute sau ore, iar o *amaurosis fugax* nu durează mai mult de 5 minute. Ritmul revenirii la normal este mai lent decât cel de instalare a tulburărilor de debut.

Unii pacienți acuză o ușoară cefalee în timpul sau după atacul ischemic tranzitor iar alții acuză o durere toracică sau palpitații la debutul acestuia, mai ales în cazul asocierii unei boli arteriale cerebrale cu tulburări notabile ale ritmului cardiac. Pierderea de conștiență este neobișnuită pentru un atac ischemic tranzitor și pentru ca ea să fie atribuită atacului este necesară asocierea altor semne neurologice focale. Vertijul, diplopia, lipotimia, dizartria, nesiguranța la mers sau la mișcări și starea confuzională luate ca simptome izolate pot fi consecințele unui tromboembolism în teritoriul vertebrobazilar, dar pot fi determinate și de alte cauze ca, de exemplu, căderile valorilor tensiunii arteriale, mișcările bruște ale capului, tulburările labirintice. Deci nu se poate stabili diagnosticul de atac ischemic tranzitor când astfel de simptome apar izolat.

Tabelul 6.3. **Boli arteriale care pot determina apariţia ischemiei sau infarctului cerebral**

Ateroame	Disecţii
Boli ale vaselor mici (lipohialinoză, microateroame)	Traumatice
Boli vasculare inflamatorii	Necrozele chistice mediale
Arterita cu celule gigante	Displazia fibromusculară
Lupus erirtematos sistemic	Boli arteriale inflamatorii
Vasculite sistemice	Sidromul Marfan
Angeite sarcoidozice	Pseudoxantoma elasticum
Boala Behçet	Sindromul Ehlers-Danlos
Scleroza sistemică progresivă	Boli arteriale infecţioase (de exemplu sifilis)
Boala reumatoidă	Congenitale
Sindromul Sjögren	Displazia fibromusculară
Policondrita recidivantă	Anevrisme
Boala Takayasu	Alte anomalii arteriale (sinuozităţi etc.)
Angeite granulomatoase izolate ale sistemului nervos	Infecţii
Papuloze atrofice maligne (Kohlmeier-Degos)	Tonsilite, faringite
Boala Buerger	Limfadenite cervicale
Traumatisme	Endarterite obliterante cauzate de tuberculoză, sifilis, meningite bacteriene sau fungice
Plăgi penetrante ale gâtului	Herpes zoster
Traumatisme ale gâtului	Mucormicoză
Manipulări cervicale în forţă	Alte cauze variate
Yoga	Homocistinemia
Coasta cervicală	Angioendotelioza
Strangulări	Invazia neoplazică a peretelui arterial
Polipectomia şi amigdalectomia	Iradierea
Dislocaţia atlantoaxială	Embolii de la anevrisme saculare intra sau extracraniene
Fracturile de claviculă	Boala Fabry
Fracturile de baza craniului	Boli inflamatorii ale colonului
Angiografii	Migrena
	Abuzul de droguri
	Citopatia mitocondrială
	Boala Binswanger
	Sindromul nefrotic
	Embolii grase
	Embolii fibrocartilaginoase

Tabelul 6.4. **Cauze hematologice de ischemie sau infarct cerebral**

Anemia cu hematii în "seceră"
Policitemia *vera rubra*
Trombocitemia esenţială
Leucemia acută sau cronică
Purpura trombotică trombocitopenică
Hemoglobinuria nocturnă paroxistică
Sindroamele de "hipervâscozitate"
Mielomul multiplu
Macroglobulinemia Waldenström
Anemia severă (cauză probabilă de sindroame tranzitorii)

Tabelul 6.5. **Cauze de orbire monoculară tranzitorie (*amaurosis fugax*)**

Ischemia retiniană
Edemul papilar
Glaucomul
Fenomenul Uhthoff din nevrita retrobulbară
Hemoragia retiniană
Dezlipirea de retină
Tromboza venoasă retiniană
Tumori intraorbitale
Degenerări maculare
Fistula carotidocavernoasă
Malformaţii arteriovenoase intracraniene
Cataracta diabetică reversibilă
Migrena retiniană (?)

Atacurile de cădere

Pacientul tipic este femeia de vârstă medie sau înaintată care cade brusc la sol în timpul mersului sau ortostaţiunii. Conştienţa poate fi pierdută pentru o fracţiune de secundă, astfel încât pacientul nu are memoria evenimentului. Se pot constata ulterior urme de lovituri uneori serioase. La mulţi pacienţi nu pot fi decelate cauze, nu există dovezi de boli vasculare şi nu se constată consecinţe medicale cu termen lung.

Amnezia globală tranzitorie

Constă din pierderea memoriei pe o durată de câteva ore cu imposibilitatea evocării de către bolnav a oricărei informaţii cuprinsă în perioada suferinţei şi poate exista în plus o amnezie retrogradă a cărei durată este variabilă (până la ani). Pacientul este pe deplin conştient, îşi ştie numele, este capabil să-şi continue activitatea normală, chiar şi conducerea auto, dar este incapabil să-şi amintească ce a făcut sau a spus în perioada de timp imediat anterioară. Uneori repetă aceleaşi întrebări pentru a-şi aminti evenimente imediat anterioare. Revenirea la normal este completă dar memoria pentru perioada atacului nu este recăpătată. Sindromul de amnezie globală tranzitorie este rareori de cauză ischemică vertebrobazilară care afectează lobii temporali sau talamusul bilateral. Uneori această tulburare este de natură epileptică, mai ales dacă atacul este recurenţial şi durează mai puţin de o oră. În marea lor majoritate, aceste atacuri au o cauză

obscură, iar prognosticul este foarte bun, mult mai bun decât dacă el are drept cauză un atac ischemic tranzitor. Chiar şi atacurile provocate de cauze obscure pot fi recurente.

Furtul subclavian

Este un sindrom rar, în care datorită unei stenoze sau ocluzii a arterei subclavii situate proximal de originea arterei vertebrale şi a unei creşteri metabolice provocate de un efort al musculaturii membrului superior ipsilateral, fluxul sanguin este „furat" din sistemul vertebrobazilar în scopul acoperirii necesităţilor metabolice ale musculaturii braţului cu apariţia consecutivă a unei ischemii de trunchi cerebral tradusă mai ales prin suferinţe vestibulare (vertije). Există întotdeauna o diferenţă de amplitudine a pulsului radial dreapta-stânga şi o inegalitate de acelaşi sens a presiunii sângelui la cele două braţe, de obicei mai mare de 30 mm Hg. Deseori se poate asculta un suflu în fosa supraclaviculară din focarul stenozei arterei subclavii.

Diagnosticul diferenţial

Atacurile ischemice tranzitorii pot fi determinate de cauze arteriale (tabelul 6.3), cardiace embolizante (tabelul 6.2), hematologice (tabelul 6.4) sau de alte boli care duc la o ischemia tranzitorie a creierului sau ochiului. Acest atac trebuie diferenţiat de migrene sau de crize epileptice printr-o anamneză îngrijită luată de la bolnav sau de la anturajul său. Aura migrenoasă are o răspândire şi o intensificare lentă iar simptomele sunt de obicei pozitive (de exemplu scotoame scintilante). În mod caracteristic, aura atinge un maximum în aproximativ 5 minute, persistă 20–30 minute şi este urmată, de obicei, dar nu întotdeauna, de o durere de cap severă însoţită de greţuri şi vărsături. Crizele epileptice focale sunt caracterizate prin simptome pozitive constând în clonii sau disestezii cu extensiune în „pată de ulei" care are ca punct de pornire comisura bucală sau policele, putând să se extindă la un întreg hemicorp în decurs de unu sau câteva minute. Cauze mai rare ale unor tulburări neurologice focale tranzitorii includ boli ale creierului cum ar fi: tumorile, hematoamele subdurale, malformaţiile aterovenoase, anevrismele gigante. Alte cauze rare ale unor tulburări neurologice focale tranzitorii pot fi: hipertensiunea arterială malignă, hipoglicemia, anemia severă, simptome paroxistice care survin în evoluţia sclerozei multiple, leziuni de nervi periferici, boala Ménière şi unele tulburări funcţionale psihogene care, în mod curios, interesează cu precădere zone ale hemicorpului stâng.

Semne fizice

Dacă se întâmplă ca pacientul să fie examinat în timpul unui atac, vor putea fi găsite semne specifice de suferinţă pentru o anumită regiune cerebrală. Dar, de obicei, pacientul este examinat după atac, când nu se vor mai găsi semne obiective de suferinţă neurologică, iar dacă acestea există, fie sunt expresia unor boli mai vechi, fie tulburările neurologice curente încă nu s-au şters. Depistarea semnelor neurologice obiective poate fi, deci, consecinţa intervalului scurs de la debutul atacului ischemic tranzitor sau consecinţa gradului de competenţă a examinatorului. Examinarea arterelor retiniene este importantă pentru că se pot decela semnele unei embolizări (fig. 6.5); embolii plachetari sunt albi, de obicei circulanţi; fragmentele calcificărilor valvulare sunt dense, albe, care deseori obstrucţionează circulaţia retiniană în apropierea marginii papilei; embolii de colesterol sunt galbeni, strălucitori şi sunt observaţi mai ales la nivelul sau în apropierea bifurcaţiilor arteriolare retiniene. Este, de asemenea, importantă examinarea sistemului vascular cu cercetarea suflurilor arteriale subclavii şi carotidiene, a pulsului la nivelul arterelor pedioase, a suflurilor arterelor femurale, a pulsului şi a presiunii sanguine de la nivelul ambelor braţe precum şi a oricărui semn de boală cardiacă ischemică sau valvulară. Sediul suflurilor de la baza gâtului sunt arătate în fig. 6.6, iar cauzele lor sunt enumerate în tabelul 6.6.

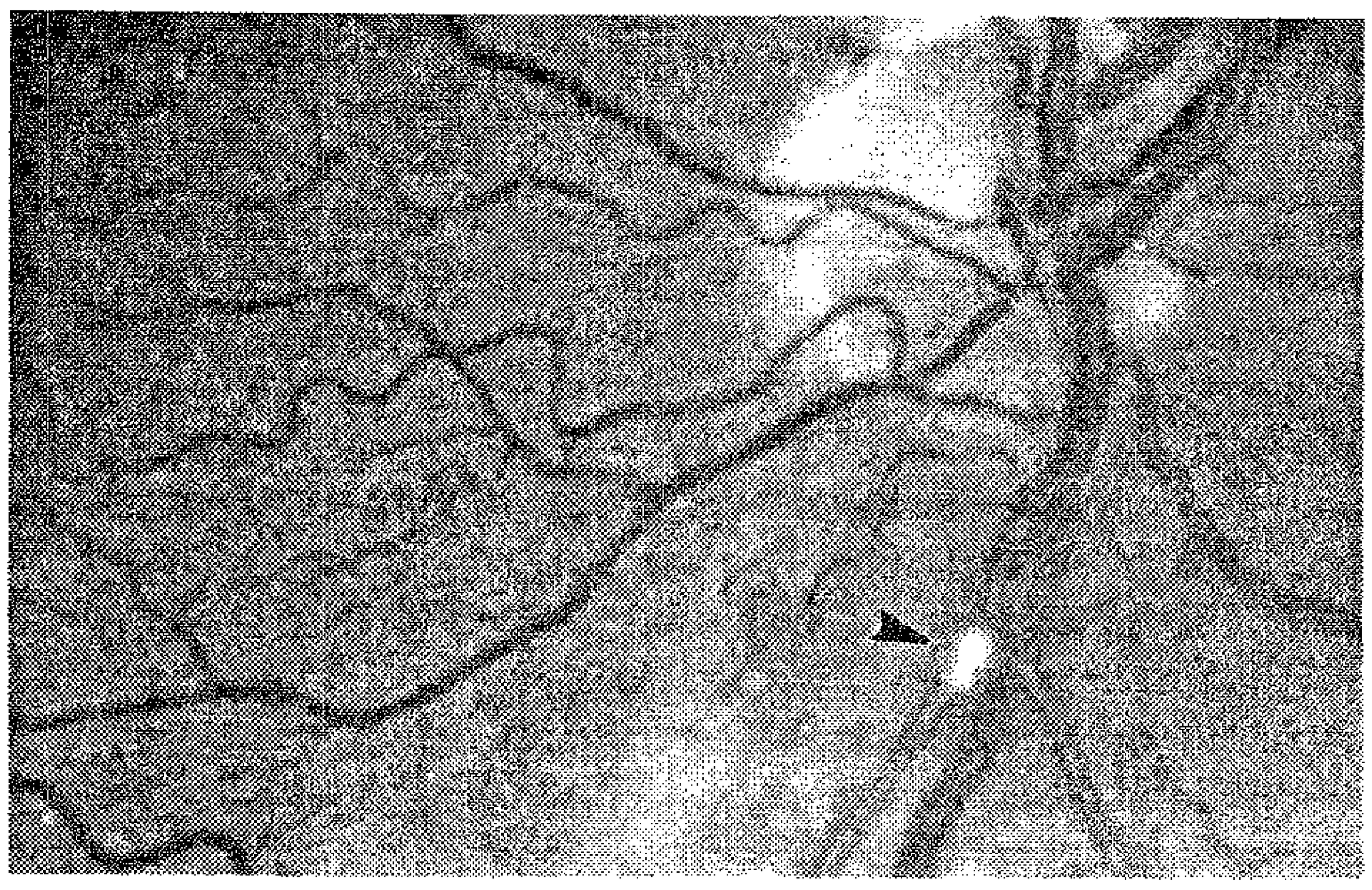


Fig. 6.5. Un embolus de colesterol (săgeata neagră) la bifurcaţia unei arteriole retiniene. Embolii de colesterol sunt galbeni, strălucitori, se găsesc de obicei la bifurcaţia arteriolelor retiniene şi nu sunt în mod obişnuit obstructivi pentru fluxul sanguin.

***Tabelul 6.6.* Cauzele suflurilor cervicale**

Boli arteriale
Stenoză la originea arterei carotide interne
Stenoză la originea arterei carotide externe
Stenoză de arteră subclavie
Stenoză la originea arterei vertebrale
Sufluri transmise de la arcul aortic sau de la inimă
Flux sanguin crescut
Anemie
Tireotoxicoză
Febră
Malformaţii arteriovenoase intracraniene
Ocluzia arterei carotide interne contralaterale
Guşă
Proeminenţe venoase în regiunea supraclaviculară
Suflurile arteriale benigne ale adulţilor tineri

Investigaţii

Scopurile investigaţiilor sunt următoarele: de a diferenţia atacul ischemic tranzitor de alte cauze provocatoare de deficite neurologice focale tranzitorii; de a găsi cauza atacului ischemic tranzitor; de a defini factorii de risc vascular; de a decela boli vasculare asociate (tabelul 6.7).

Tomografia axială computerizată (CT) sau rezonanţa magnetică nucleară (RMN) exclud cele mai multe din modificările structurale intracraniene, deşi aceste modificări intră în discuţie la mai puţin de 5% din cazuri. La 25% dintre pacienţii cu atacuri ischemice tranzitorii, CT arată o arie sugestivă de infarct chiar dacă atacul a durat din punct de vedere clinic mai puţin de 24 ore. O radiografie toracică şi o ecocardiogramă urmate de alte investigaţii cardiologice mai elaborate sunt necesare dacă se

bănuieşte că la baza atacurilor ischemice tranzitorii stă o sursă cardiacă de embolie. Astfel, se pot decela semnele unei suferințe cardiace emboligene, semne de ischemie în mai multe teritorii vasculare, atacuri ischemice tranzitorii la bolnavi tineri fără boli arteriale evidente.

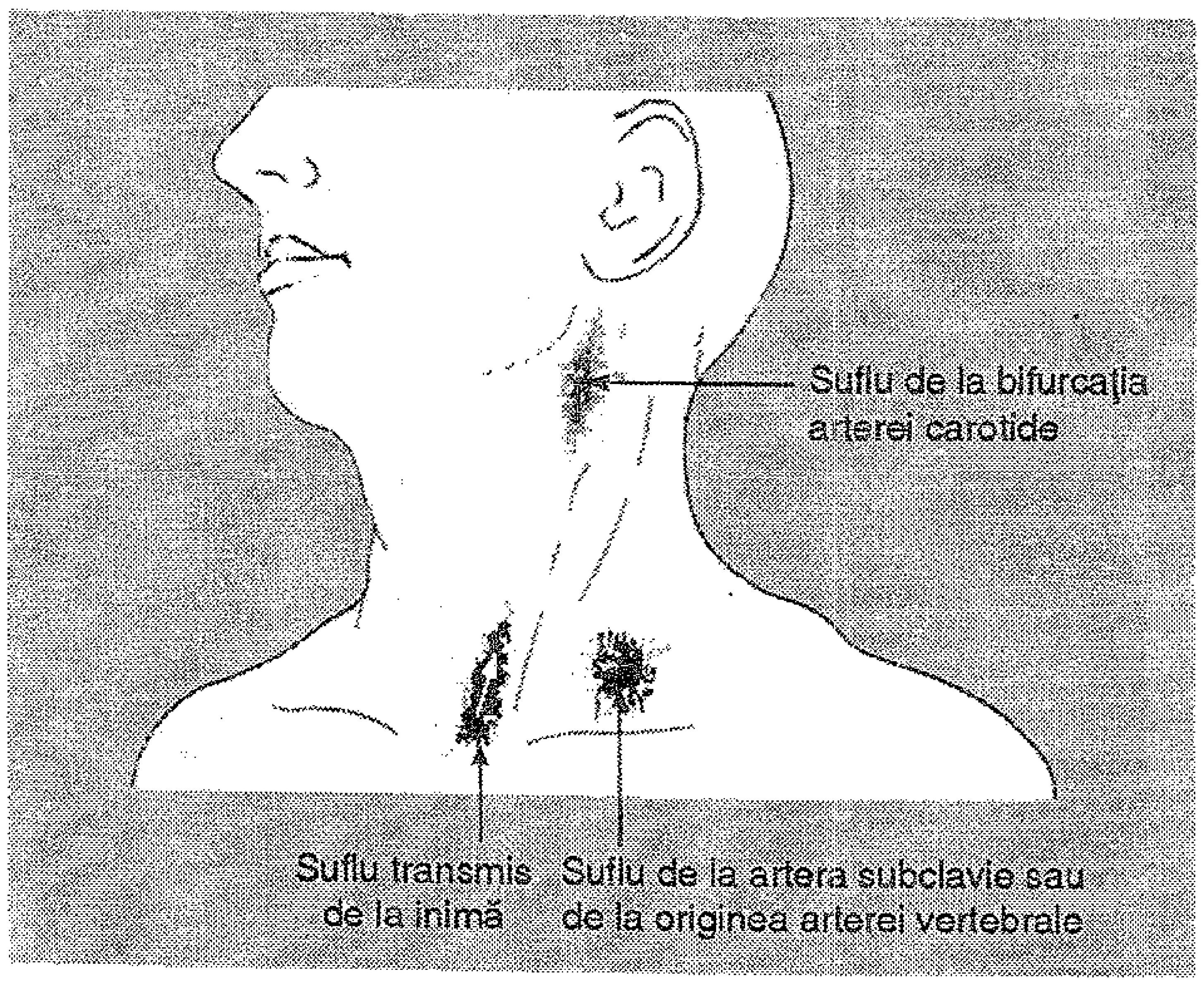


Fig. 6.6. Sediul intensității maxime a suflurilor arteriale de la nivelul gâtului. Suflurile de la unghiul mandibulei pot fi datorate stenozelor de carotidă internă sau externă; suflurile din regiunea supraclaviculară pot fi datorate stenozei de arteră subclavie sau de arteră vertebrală.

Înregistrările ECG de 24 ore sunt necesare când pacientul are în plus şi tulburări neurologice tranzitorii nonfocale ca, de exemplu, lipotimii sau vertije sau când atacului ischemic tranzitor îi sunt asociate dureri toracice sau palpitații. EEG nu este de utilitate deosebită.

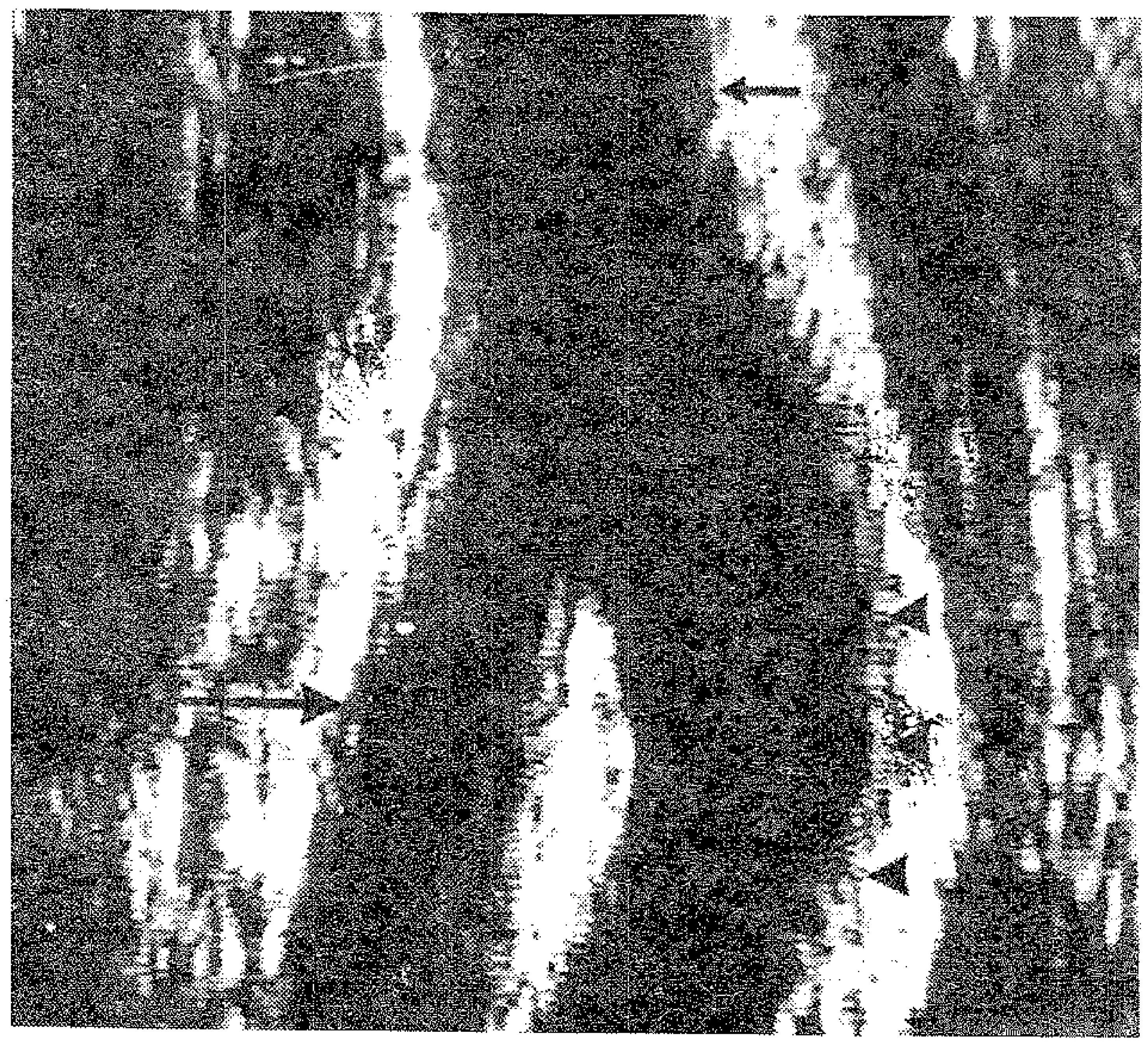


Fig. 6.7. Ultrasonografie în timp real (imaginea laterală) a unei bifurcații carotidiene normale. Artera carotidă comună (săgeata scurtă cu coadă) se bifurcă în arterele carotidă internă (săgeți fără coadă) şi externă (săgeată mare). (Reproducere cu bunăvoința Dr. Pierre-Jean Touboul).

Tabelul 6.7. **Investigațiile recomandate în caz de atacuri ischemice tranzatorii**

Investigația	Boli tratabile detectate
Teste de bază pentru majoriatea pacienților cu atacuri ischemice tranzitorii	
Hemoleucograma	Anemii, policitemii, leucemii, trombocitemii
VSH	Vasculite, endocardite infecțioase, hipervâscozitate
Glicemia	Diabet zaharat, hipoglicemii
Colesterolemia	Hipercolesterolemii
Serologia pentru sifilis	Sifilis, anticorpi anticardiolipinici
Analiza urinei	Diabet, boli renale
ECG	Hipertrofie de ventricul stâng, aritmii, blocuri de conducere, ischemii sau infarcte miocardice
Investigații ocazionale	
Electroliți plasmatici la utilizatorii de diuretice	Hiponatremie, hipokaliemie
Ureea (mai ales la hipertensivi)	Tulburări renale
Funcția tiroidiană (mai ales în fibrilația atrială)	Tireotoxicoză
Radiografia toracică	Silueta cardiacă modificată, calcificări de valve, malformații arteriovenoase pulmonare
CT/RMN cerebrală	Leziuni structurale cerebrale
Ultrasonografie carotidiană	Stenoze carotidiene
Ecocardiografia	Surse cardiace de emboli
ECG pe 24 ore	Aritmii cardiace
Timp de tromboplastină activată, timpul venomului de viperă diluat Russell, anticorpi anticardiolipinici	Sindrom de anticorpi antifosfolipidici
Anticorpi antinucleari	Lupus eritematos sistemic
Electroforeza proteinelor serice	Mielom
Electroforeza hemoglobinei	Anemie cu hematii în "seceră"
Electroencefalograma	Crize epileptice
Proteina C, proteina S, antitrombina III	Deficiențe specifice
Aminoacizi plasmatici sau urinari	Homocistinemie
LCR	Neurosifilis, scleroza multiplă, endocardita infecțioasă
Biopsie de arteră temporală	Arterită cu celule gigante
Hemoculturi	Endocardite infecțioase
Enzime miocardice	Infarct miocardic acut

Imagistica circulației cerebrale

Diagnosticul atacului ischemic tranzitor este clinic şi el nu derivă din rezultatele probelor de imagistică arterială. Acestea din urmă au rolul de a localiza şi delimita leziunea arterială propice de a fi tratată prin cură chirurgicală numai în cazul în care pacientul acceptă această variantă terapeutică. Primul pas al investigării imagistice este imaginea ultrasonică în timp real la bifurcația carotidei comune, combinată cu analiza Doppler a fluxului sanguin (aşa-numitul Duplex, fig. 6.7) pentru a se elimina practicarea angiografiei carotidiene (cu 1% risc de instalare a unui ictus cerebrovascular), mai ales la pacienții fără stenoză sau cu stenoză arterială largă. Pentru pacienții cu stenoză sau ocluzie carotidiană decelată prin Duplex se practică angiografia carotidiană selectivă prin tehnică convențională sau digitală pentru detalii suplimentare (leziuni arteriale unice sau multiple la nivelul gâtului şi/sau în porțiunile arteriale intracraniene). Leziunile stenotice strânse la originea arterei carotide interne (fig. 6.8) sunt operabile (a se vedea mai jos), în timp ce leziunile distale ale arterei carotide interne şi cele arteriale intracraniene nu sunt operabile (fig. 6.9). Prezența unui suflu carotidian sugerează o stenoză înaltă a arterei carotide interne dar pot exista stenoze extreme cu flux sanguin foarte scăzut, neacompaniate de suflu. Şi invers, pot exista în prezența unei artere carotide interne relativ normale, sufluri datorate unor stenoze ale arterelor carotide primitive sau externe sau sufluri datorate transmisiei de la nivelul valvei sau arcului aortic. Absența suflurilor carotidiene nu ar trebui să determine reținerea medicului față de un examen Duplex, dacă se are în vedere tratamentul chirurgical al atacului ischemic tranzitor diagnosticat clinic. Palparea carotidiană la nivelul gâtului este parțial folositoare, deoarece pulsațiile la deget vin mai ales de la artera carotidă comună sau externă; absența oricărei pulsații este relevantă pentru ocluzia arterei carotide comune. Angiografia sub RMN va înlocui în viitor angiografia convențională cu raze X evitând riscurile ei cunoscute.



Fig. 6.8. Vedere laterală a unei angiograme carotidiene selective pentru a arăta stenoza originii arterei carotide interne (săgeată albă) imediat după bifurcația arterei carotide comune (săgeată neagră).

Tratamentul medical

Atacul ischemic tranzitor este, prin definiție, o suferință de scurtă durată şi rareori îngrijorează destul bolnavul pentru a-l determina să urmeze un tratament. Dar riscul unui ictus major este de 12% în primul an după atac, apoi de 7% pe an, riscul de infarct de miocard sau moarte subită este tot de 7% pe an şi riscul cumulat de ictus major, infarct miocardic şi moarte subită este de aproximativ 10% pe an. Riscul de ictus major la pacienții cu atac ischemic tranzitor este de 7 ori mai mare decât la restul populatiei. Pacienții cu risc înalt sunt cei care au atacuri ischemice tranzitorii frecvente, bătrânii, cei cu claudicație, cei cu stenoze carotidiene severe sau cu hipertrofie ventriculară stângă.

Cel mai important obiectiv în îngrijirea pacienților cu atacuri ischemice tranzitorii este reducerea riscului apariției ictusului complet sau a evenimentelor coronariene care pot apărea în ore, zile, săptămâni sau ani după atacul tranzitor. Devine astfel logic ca tratamentul să înceapă rapid după stabilirea diagnosticului, chiar în cazul unui atac ischemic tranzitor unic. Este important controlul unor factori de risc cum ar fi hipertensiunea şi fumatul. Presiunea sanguină diastolică va fi coborâtă la aproximativ 100 mm Hg la început prin măsuri nemedicamentoase (igieno-sanitare) iar apoi, dacă este necesar, cu droguri. La bătrâni, folosirea drogurilor hipotensoare necesită prudență pentru a evita efectele secundare periculoase cum ar fi hipoperfuzia cerebrală şi hipotensiunea posturală. Este de folos controlul toleranței la glucoză chiar dacă lipsesc simptomele diabetului.

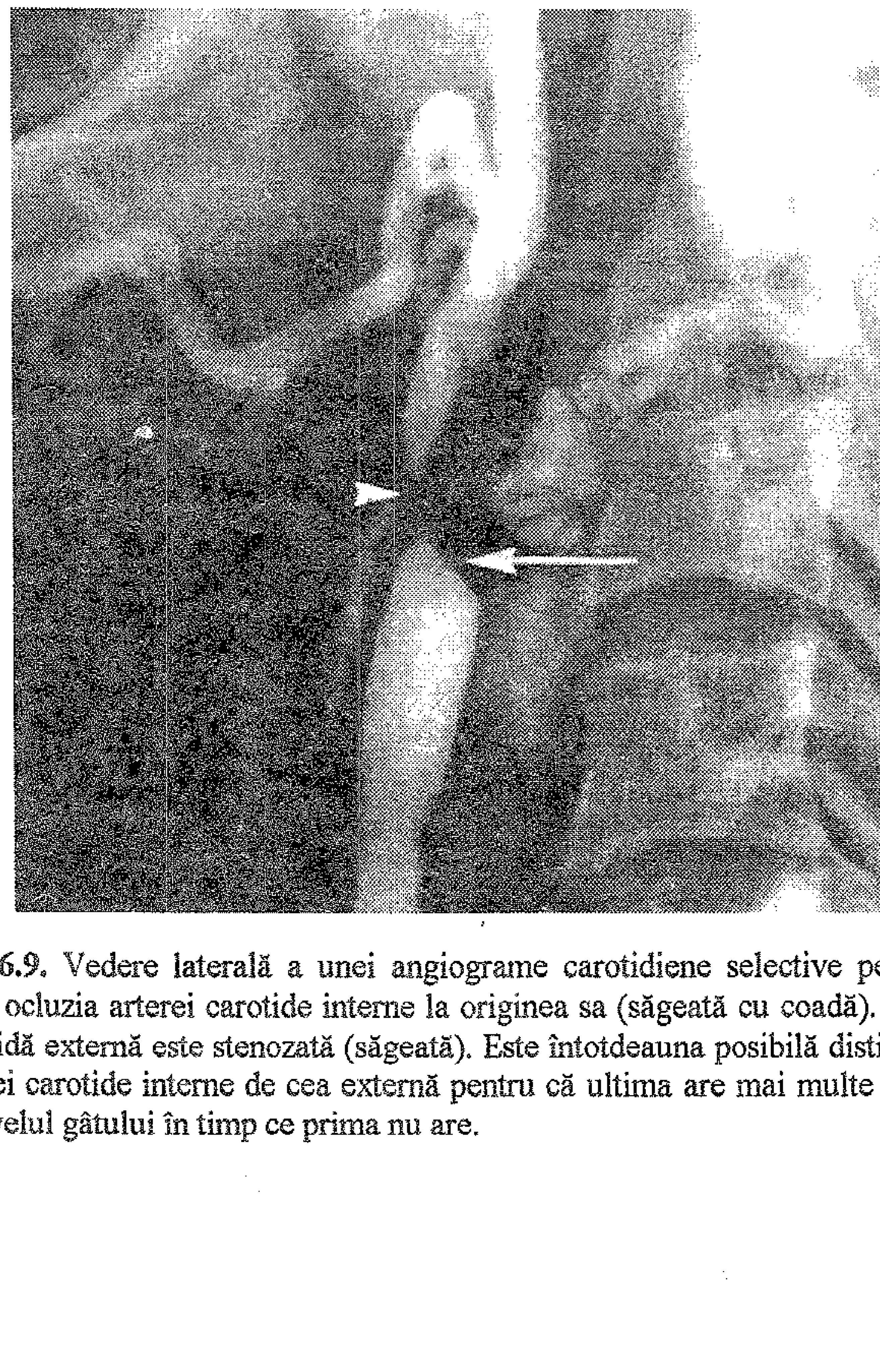


Fig. 6.9. Vedere laterală a unei angiograme carotidiene selective pentru a arăta ocluzia arterei carotide interne la originea sa (săgeată cu coadă). Artera carotidă externă este stenozată (săgeată). Este întotdeauna posibilă distingerea arterei carotide interne de cea externă pentru că ultima are mai multe ramuri la nivelul gâtului în timp ce prima nu are.

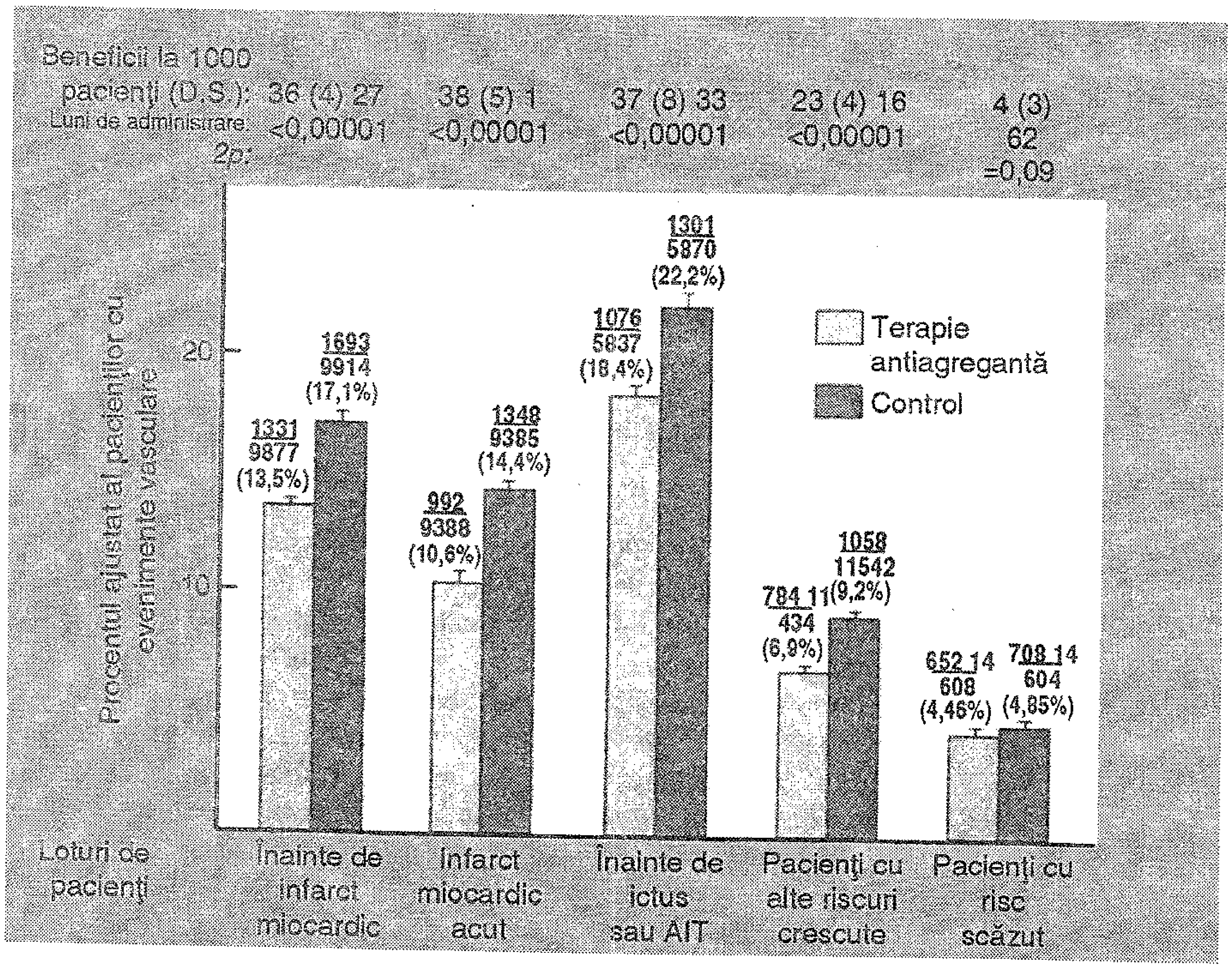


Fig. 6.10. Efectele absolute ale terapiei antiagregante plachetare asupra evenimentelor vasculare majore (infarctul de miocard, ictusul cerebral sau moartea subită) în principalele categorii cu risc înalt şi în riscul mic (prevenţie primară). Lunile pe ordonată înseamnă durata aplicării schemei terapeutice cu antiagregante. Nici un experiment nu a durat mai puţin de o lună. (Figură reprodusă cu permisiunea British Medical Journal and the Antiplatelet Trialist's Collaboration).

Se va urmări scăderea ponderală, scăderea valorilor colesterolemiei printr-o dietă adecvată ori de câte ori se pot evita drogurile hipocolesterolemiante şi încurajarea exerciţiilor fizice.

Aspirina administrată ca antiagregant plachetar în cură îndelungată reduce riscul evenimentelor vasculare serioase cu aproximativ o cincime (fig. 6.10). Doza este de 150 mg zilnic în absenţa contraindicaţiilor (ulcer peptic). Pentru prevenirea tulburărilor digestive există preparate cu resorbţie intestinală. Când tulburarile digestive nu pot fi evitate, se pot administra doze mai mici, dar nu sub 75 mg aspirină pe zi, iar dacă nici această doză nu este bine tolerată digestiv, se poate administra un antiagregant pachetar de a doua alegere, ticlopidina (250 mg x 2 pe zi). Drogurile antiagregante plachetare cresc riscul de hemoragie intracraniană, fapt care determină scăderea valorii acestora în profilaxia infarctelor cerebrale. Aspirina nu controlează întotdeauna atacurile ischemice tranzitorii şi atunci este indicată încercarea tratamentului anticoagulant care poate fi reînlocuit cu aspirina la câteva săptămâni după încetarea atacurilor. Dacă apariţia atacurilor ischemice tranzitorii nu încetează, fie diagnosticul este greşit fie tratamentul medical este ineficient.

Pacienţii cu o boală valvulară cardiacă embolizantă bine definită (stenoză mitrală, protezare valvulară) sau cu cardiomiopatie dilatativă vor primi tratament anticoagulant fără termen în scopul prevenirii formării intracavitare de emboli, mai ales dacă coexistă fibrilaţia atrială. Coeficientul de protrombină trebuie menţinut în jurul a 25%, iar timpul Quick să fie de 2 1/2 ori timpul martor. Dacă un atac ischemic tranzitor apare în intervalul de zile sau săptămâni după un infarct de miocard, tratamentul anticoagulant trebuie menţinut 3–6 luni. La pacienţii cu fibrilaţie atrială nonreumatică se indică cura anticoagulantă, iar dacă aceasta este dificil de controlat periodic sau riscantă din diverse motive, se înlocuieşte cu aspirina.

Chirurgia

Endarterectomia carotidiană după atac/atacuri ischemice tranzitorii, care constă în îndepărtarea leziunii stenozante arterotrombotice, este o indicaţie chirurgicală logică, deoarece o astfel de leziune poate cauza un ictus prin embolii cerebrale detaşate din peretele arterial bolnav sau prin reducerea fluxului sanguin cerebral dacă stenoza arterială este strânsă. Sunt preferate pentru endarterectomii cazurile în care stenozarea depăşeşte 70% din lumenul arterial, adică acele cazuri în care apariţia unui ictus ischemic complet este foarte probabilă, probabilitate care depăşeşte cu mult riscul de 5–10% de agravare sau deces prin endarterectomia în sine. Chiar şi aşa, endarterectomia trebuie efectuată în centre de chirurgie vasculară cu experienţă adecvată. Ocluzia carotidiană este inoperabilă.

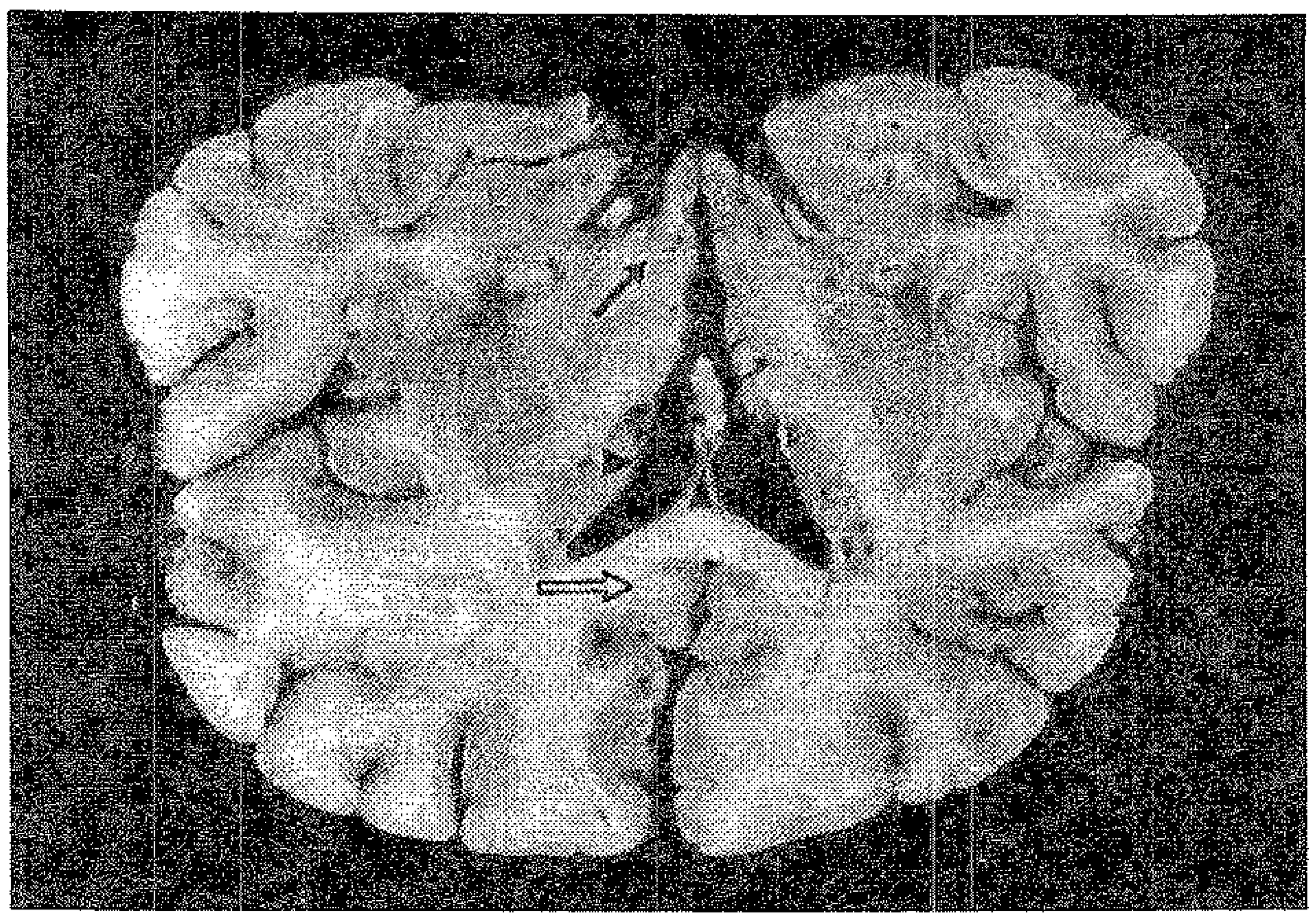
Stenoza de arteră subclavie, cauză a furtului subclavian, poate fi operată printr-o varietate de proceduri chirurgicale care, în mod obişnuit, înlătură simptomele. Atacul ischemic tranzitor vertebrobazilar datorat stenozelor sau ocluziilor arterelor vertebrale poate fi redus în frecvenţă prin proceduri chirurgicale.

Infarctele cerebrale

Infarctele cerebrale realizează în mod obişnuit aspectul clinic de ictus cerebral dar, uneori, ele se pot manifesta cu deficite neurologice tranzitorii care durează mai puţin de 24 ore (ca un atac ischemic tranzitor) sau pot fi chiar asimptomatice. Ca şi în atacul ischemic tranzitor, patogenia este aterotromboembolică sau embolică din cavităţile inimii, iar diferenţa între ischemie şi infarct este una cantitativă.

Un proces care produce ischemie, dacă se prelungeşte în timp, poate fi cauză de infarct, mai ales dacă colateralele arteriale care pot media circulaţia de supleere sunt compromise de suferinţe prealabile. O cădere a presiunii sanguine sistemice nu produce în mod normal un infarct cerebral focal atât timp cât acea arie din parenchemul cerebral nu are o circulatie deficitară prealabilă, fiind irigată de o arteră în parte stenozată sau fiind dependentă la limită de o circulaţie colaterală consecutivă unei stenozări arteriale prealabile. Hipotensiunea prelungită sau anoxia cerebrală produce în mod normal infarctări cerebrale întinse, iar dacă pacientul supravieţuieşte acestei catastrofe circulatorii, infarctele se constituie la zonele de frontieră dintre teritoriile arteriale (a se vedea mai jos).

Infarctele cerebrale sunt mai întâi palide ca aspect macroscopic dar, ulterior, pot deveni hemoragice, mai ales dacă zona infarctată este întinsă. Infarctul este înconjurat de o zonă de edem cerebral; marile infarcte suprateritoriale pot fi însoţite de edeme cerebrale atât de mari încât să se producă hernieri transtentoriale (fig. 6.11). În aceste cazuri se pot produce hemoragii secundare în trunchiul cerebral datorate distorsiunii sau rupturii micilor vase penetrante sau infarcte occipitale datorate compresiei arterei cerebrale posterioare pe marginea tentoriumului. Edemul cerebral asociat infarctului ajunge la maximum în câteva zile şi dispare lent în 3–4 săptămâni.



Fig, 6.11. Secţiune coronală printr-un creier fixat, care arată un infarct mare în teritoriul arterei cerebrale medii drepte. Emisfera cerebrală dreaptă este edemaţiată, existând o herniere în jos a talamusului şi a corpilor mamilari (săgeată închisă) şi o herniere de girus cingulat subfalcală (săgeată deschisă). Ventriculul lateral drept este comprimat şi deformat (săgeată fără coadă). A se nota lipsa demarcaţiei dintre substanta albă şi cenuşie în emisfera edemaţiată (reproducere prin bunăvoinţa Dr. Richard Greenhall).

Aspectele clinice ale ictusului ischemic

Simptomele, semnele, durata şi severitatea ictusului datorat infarctului cerebral sunt foarte variate şi depind de localizarea şi mărimea leziunii (tabelul 6.8). Este dificil şi nu întotdeauna necesar de a face legătura între clinica ocluziei embolice sau trombotice a unei anumite artere cu anatomia teritoriilor vasculare cerebrale, deoarece circulaţia de supleere ca şi variaţiile anatomice individuale sunt de mare importanţă pentru mărimea leziunii şi, mai mult chiar, pentru diagnosticul diferenţial între infarctul cerebral şi ischemia cerebrală. La o extremă poate exista ocluzia arterei carotide interne asimptomatică, iar la cealaltă extremă aceeaşi ocluzie poate determina distrugerea unei întregi emisfere, mai ales dacă poligonul Willis nu este funcţional.

Debutul simptomelor este în mod obişnuit brusc, poate surveni în somn sau la trezirea din somn, dar poate să fie subacut, progresiv sau cu fluctuaţii în gravitate pe parcursul a câteva ore; uneori instalarea se poate produce în câteva zile sau (foarte rar) în câteva săptămâni. Agravarea deficitelor neurologice în ore sau zile caracterizează ictusul în evoluţie, care poate fi determinat de propagarea trombozei dar şi de embolizări ulterioare, transformarea hemoragică a infarctului sau de edemul cerebral. Clinic este greu sau imposibil de precizat care din aceste mecanisme determină evoluţia ictusului.

Tabelul 6.8. **Distribuţia subtipurilor de infarcte cerebrale în studiul ictusurilor comunităţii Oxfordshire**

Infarcte carotidiene totale		15%
Infarctele carotidiene parţiale		35%
Infarctele lacunare		25%
Ictusuri pur motorii	50%	
Ictusuri pur senzitive	5%	
Ictusuri senzorimotorii	35%	
Hemipareze ataxice	10%	
Infarctele vertebro-bazilare		25%

Infarctele cerebrale emisferice

Infarctarea unei emisfere cerebrale determină apariţia unei hemiplegii sau hemipareze, tulburări de sensibilitate sau hemianopsii homonime, toate contralaterale leziunii. Tulburările motorii şi/ sau de sensibilitate pot cuprinde întregul hemicorp sau membrul superior, faţa şi membrul superior, ambele membre, membrul inferior şi rareori numai faţa, toate contralaterale leziunii. Un infarct cortical mic poate determina tulburări de motilitate la nivelul mâinii sau numai la nivelul unor degete de la mână. La început hemiplegia este flască, cu reflexe osteotendinoase diminuate, cu reflex plantar în extensie pentru ca apoi, în zile sau săptămâni, să apară spasticitatea, cu reflexe osteotendinoase vii. Leziunile emisferei dominante pot determina tulburările de limbaj (vorbit, citit sau scris) iar cele ale emisferei nedominante pot determina apariţia unor probleme vizuo-spaţiale cum ar fi apraxia constructivă sau de îmbrăcare. Dacă este afectat lobul parietal apare tendinţa ca bolnavul să ignore hemicorpul opus leziunii sau apar astereognozii, inatenţie senzorială, pierderea tuturor modalităţilor senzoriale sau numai pierderea simţului mioartrokinetic, toate contralaterale leziunii. Capul şi ochii pot fi deviaţi de partea leziunii, devieri care au tendinţa de retrocedare în câteva zile. Gradul de dizartrie este direct proporţional cu gradul parezei faciale. Iniţial poate exista o scădere a tonusului musculaturii palatale contralaterale, ceea ce determină apariţia unei disfagii. Durerea de cap este frecventă dar nu severă. Crizele epileptice nu sunt frecvente dar (precoce sau mai ales tardiv) pot complica un infarct cerebral în mai puţin de 5% din cazuri. Dacă infarctul cerebral este mare şi se produc hernieri transtentoriale, apar tulburări ale conştienţei şi tulburări respiratorii (de exemplu respiraţia de tip Cheyne-Stokes).

Infarctul carotidian total constă în paralizia însoţită sau nu de tulburări de sensibilitate în hemicorpul opus (membrul superior, membrul inferior, faţă) la care se asociază hemianopsia homonimă contralaterală şi deteriorări ale funcţiilor cerebrale superioare (de exemplu afazii, apraxii). Dacă pacientul este somnolent, este greu de apreciat hemianopsia şi deficitul funcţiilor cognitive. Infractarea

totală a teritoriului arterei cerebrale medii este rezultatul aterotrombozei sau embolismului, produse în porţiunea sa proximală. Infarctele carotidiene parţiale, datorate ocluziei unor ramuri ale arterei cerebrale medii sau ocluziei arterei cerebrale anterioare, sunt recunoscute prin aceea că determină apariţia unor deficite neurologice mai restrânse: deficite motorii predominant faciobrahiale sau crurale, cu sau fără hemianopsii, cu sau fără tulburări de sensibilitate proprioceptivă, cu sau fără alterări ale limbajului sau ale funcţiilor cognitive.

Infarctul lacunar

Infarctele profunde cu dimensiuni mai mici de 15 mm în diametru situate în ganglionii bazali, talamus, capsula internă, pedunculii cerebrali şi punte se numesc lacune. Aceşti pacienţi pot fi recunoscuţi printr-un număr de sindroame caracteristice după cum urmează:

Ictusul pur motor

Constă din paralizia sau pareza a două din trei zone ale hemicorpului opus (faţă, membrul superior, membrul inferior). Pot coexista acuze senzitive neînsoţite de semne obiective, dizartrie şi uneori disfagie.

Ictusul pur senzitiv

Constă din acuze senzitive cu sau fără tulburări obiective de sensibilitate, dar niciodată cu afectarea unică a simţului mioartrokinetic; distribuţia este aceeaşi cu a ictusului pur motor.

Ictusul senzori motor

Este o combinaţie a ictusului pur motor cu a ictusului pur senzitiv.

Hemipareza ataxică

Este o combinaţie de hemipareză cu ataxie cerebeloasă de aceeaşi parte, deseori însoţită de dizartrie, instabilitate şi nesiguranţă în mişcarea mâinii.

Cele mai multe infarcte lacunare sunt date de suferinţa arterelor mici, perforante, care ajung în structurile cerebrale profunde amintite mai sus. Această suferinţă constă în tortuozitate arterială, lipohialinoză şi dezorganizarea structurii peretelui arterial, modificări care pot determina apariţia microanevrismelor tip Charcot-Buchard ale căror ruptură produce fie mici hemoragii localizate, fie masive hematoame intraparenchimatoase (a se vedea mai jos). În concluzie, infarctele lacunare sunt produse de afectări ale vaselor mici care determină apariţia unor infarcte mici, profunde, a unor leziuni embolice sau a unor mici hematoame intracerebrale la acelaşi nival.

Infarctele de trunchi cerebral

Infarctele trunchiului cerebral au tendinţa de a produce deficite neurologice complexe datorită proximităţii la acest nivel a tuturor căilor cerebrale ascendente şi descendente. Astfel, pot apărea hemipareze, hemiplegii, tetrapareze, tetraplegii sau tulburări variate de sensibilitate uni- sau bilaterale. În plus, pot apărea paralizii ale oculomotilităţii, disfagii, dizartrii, sughiţ, ataxie, sindrom Horner (datorat leziunii căii simpatice descendente), surditate, vertije, vărsături, respiraţie periodică şi stopuri respiratorii mai ales în somn. Un infarct întins de trunchi cerebral poate determina apariţia unui „locked-in syndrome" în care pacientul, deşi este conştient, nu este capabil de nici o mişcare cu excepţia clipitului şi a mişcărilor de verticalitate ale globilor oculari; de asemenea, nu poate vorbi sau înghiţi.

Tromboembolismul sistemului arterial vertebrobazilar nu produce numai infarcte de trunchi cerebral ci şi infarcte occipitale cu hemianopsii homonime sau cecitate corticală datorate ischemiei în teritoriul arterei/arterelor cerebrale posterioare. Termenul de infarcte posterioare sau vertebrobazilare include leziuni ischemice occipitale, de trunchi cerebral, talamice sau cerebeloase în orice combinaţie posibilă.

Infarctarea zonelor cerebrale „de graniţă" („Watershed infarction")

O cădere tranzitorie a presiunii sanguine sistemice produce în mod obişnuit sincope (traduse prin lipotimii sau pierderi de conştienţă); dacă durează câteva minute pot apărea convulsii. Hipotensiunile mai prelungite cum sunt cele care apar după stopuri cardiace, pierderi masive de sânge, excesul de droguri hipotensoare, pot duce la stări vegetative prelungite sau la moarte sau, uneori, la infarcte situate între marile teritorii arteriale şi în mod particular în regiunea parieto-occipitală care este zona de "graniţă" între teritoriile arterelor cerebrale medii, anterioare şi posterioare. Infarctul zonei de "graniţă" din regiunea parieto-occipitală este, în mod obişnuit, bilateral, iar simptomatologia include cecitatea corticală sau dezorientarea vizuală asociate cu defecte de câmp vizual şi, deseori, cu tulburări de memorie. Ocluzia artertei carotide interne sau o stenoză severă a acesteia poate predispune la o infarctare unilaterală a zonei de "graniţă" chiar şi în condiţiile unei scăderi relativ mici a presiunii sanguine sistemice. În aceste condiţii pot suferi şi alte zone de "graniţă": cea subcorticală (dintre teritoriile arterelor perforante lenticulostriate şi ramurile corticale superficiale ale arterei cerebrale medii) sau cea anterioară (dintre teritoriul arterei cerebrale anterioare şi cel al arterei cerebrale medii).

Infarctele zonelor cerebrale de "graniţă" pot fi recunoscute prin distribuţia topografică observată la CT şi, parţial, prin circumstanţele de apariţie a ictusului (scăderea presiunii sanguine sistemice şi/sau ocluzia sau stenoza severă carotidiană).

Infarctul cerebral şi migrena

Uneori, în timpul unui episod migrenos, poate să se producă un infarct cerebral cu deficit neurologic persistent. Acest lucru este posibil prin îngustarea calibrului arterial consecutiv edemului peretelui acesteia şi mai puţin datorită vazospasmului. Acesta din urmă apare probabil în timpul aurei migrenoase (la migrenoşi cu aură) iar modelul clinic de manifestare este cel al atacului ischemic tranzitor.

Ictusul şi sarcina

Ictusurile apar mai frecvent în ultimul trimestru de sarcină sau în puerperium. Totuşi, el este rar: aproximativ 30 cazuri la 100 000 naşteri în Marea Britanie. Ocluzia cea mai frecventă apare în teritoriul arterei cerebrale medii, dar cauza acestei localizări este necunoscută, deoarece la acest nivel nu apar mai frecvent modificări ale pereţilor arteriali. Unele cazuri pot fi datorate

emboliilor paradoxale de la trombozele sistemelor venoase pelvine sau ale membrelor inferioare. O altă cauză este tromboza venelor intracraniene.

Tromboza venelor corticale şi/sau a sinusurilor durale

Aceste tromboze constituie cauze mult mai rare de infarcte cerebrale decât bolile arteriale şi ele apar fie ca rezultat al unor condiţii locale care afectează venele corticale sau sinusurile durale, fie ca rezultat al unor tulburări sistemice (tabelul 6.9). Infarctele venoase sunt în general hemoragice. Aspectul clinic poate semăna cu cel produs de boli ocluzive arteriale, dar crizele epileptice şi tulburările de conştienţă sunt mai frecvente, iar hipertensiunea intracraniană se dezvoltă rapid dacă sinusurile durale sunt obturate. Trombozele venelor corticale şi ale sinusurilor se propagă extensiv şi produc encefalopatie catastrofică asemănătoare encefalitelor virale severe. Tromboza izolată a sinusului dural sagital sau tranvers este una din cauzele sindromului de hipertensiune intracraniană benignă. Diagnosticul paraclinic se realizează mai uşor prin RMN decât prin examen angiografic convenţional. Tratamentul anticoagulant este eficient şi, în mod surprinzător, foarte sigur chiar dacă infarctele venoase sunt hemoragice. Tromboza de sinus cavernos este rară şi este datorată infecţiilor piogene sau fungice cu puncte de plecare de la faţă, sinusurile aeriene ale feţei sau spaţiile endonazale; simptomele includ durerea şi edemul orbital unilateral, ptoza palpebrală, scăderea acuităţii vizuale, edemul papilar şi deseori afectări ale nervilor cranieni III, IV, V şi VI.

Tabelul 6.9. **Cauzele trombozelor venoase intracraniene**

Condiţiile locale care afectează în mod direct venele cerebrale şi sinusurile
Traumatisme craniocerebrale cu sau fără fracturi
Chirurgia intracraniană
Infecţii locale (sinuzite, otite, mastoidite, nazofaringite, furuncule)
Empiem subdural
Meningite bacteriene
Invazii tumorale ale sinusurilor durale
Malformaţii arteriovenoase durale sau cerebrale
Cateterizarea venelor jugulare pentru nutriţie parentală etc.
Boli sistemice
Deshidratarea, hipernatremia
Septicemia
Sarcina şi puerpernmul
Contraceptive orale
Tulburări hematologice (vezi tabelul 6.4)
Boli vasculare inflamatorii (vezi tabelul 6.3)
Diabetul zaharat
Insuficienţă cardiacă congestivă
Boli inflamatorii ale colonului
Terapia cu androgeni
Droguri antifibrinolitice
Efecte nonmetastatice ale bolilor maligne extracraniene
Sindromul nefrotic

Diagnosticul diferenţial al infarctului cerebral

Tabloul clinic al ictusului datorat infarctului cerebral este caracteristic, iar diagnosticul depinde nu atât de sediul presupus al leziunii ci de debutul brusc la un pacient fără antecedente recente de traumatizare craniocerebrală. De obicei pacientul are vârstă de peste 50 ani şi are unul sau mai mulţi factori de risc vascular (hipertensiune, boală coronariana). La un pacient comatos cu puţine (sau fără) semne de focar şi fără un debut brusc anamnestic este important să se ia în consideraţie posibilitatea existenţei unui hematom cronic subdural sau a unei intoxicaţii exogene voluntare . Encefalitele, abcesele cerebrale, agravările bruşte ale unor bolnavi cu tumori cerebrale, cu scleroză multiplă, cu leziuni de nervi periferici, cu hipoglicemie, bolnavi cu supraadăugări funcţionale, toate sunt cazuri care pot fi diferenţiate de infarctul cerebral printr-o anamneză adecvată urmată de un examen clinic şi paraclinic corespunzător. În ictusul cerebral acut, ca şi în alte suferinţe severe, apar frecvent şi tranzitor: hipertensiune, febră, hiperglicemie, glicozurie şi leucocitoză cu neutrofilie. Uneori apar aritmii sau modificări ischemice pe electrocardiogramă (fără clasica undă Q din infarctul miocardic) care pot sugera în mod greşit existenţa unui infarct cerebral datorat mobilizării unui tromb mural ventricular postinfarct miocardic acut. În faţa oricărui ictus cerebral este important ca medicul să-şi amintească că la baza lui pot sta cauze tratabile (vezi tabelele 6.2, 6.3 şi 6.4).

Complicaţii

Cea mai importantă complicaţie locală este edemul cerebral care împiedică, uneori numai temporar, irigaţia sanguină normală a unei arii cerebrale care depăşeşte în mărime infarctul propriu-zis şi care, dacă este extensiv, poate determina hernieri cerebrale transtentoriale. Există un număr de complicaţii curente cum ar fi: bronhopneumonia, mai ales în cazuri de comă cu tulburări de deglutiţie, tromboembolismul venos, escarele, septicemiile, infecţia urinară, mai ales dacă a fost nevoie de un sondaj vezical, uremia, contractura spastică a membrelor, anchilozări ale umărului, tulburări ale ritmului cardiac şi tulburări psihice (tabelul 6.10). Moartea în prima săptămână de boală este datorată infarctului în sine şi a edemului cerebral asociat, iar în săptămânile următoare este datorată complicaţiilor generale, mai frecvent celor septice ca bronhopneumonia.

Investigaţii

Sunt aceleaşi ca în atacul ischemic tranzitor, dar trebuie ţinut cont de vârsta bolnavului, de posibilităţile de recuperare şi de influenţa pe care acestea le-ar putea avea asupra stării bolnavului pe termen scurt sau lung. Diferenţa faţă de leziunile cerebrale hemoragice se face prin examenul CT practicat la câteva ore de la debut, pentru că nici examenul clinic, nici examenul LCR nu pot tranşa cu exactitate diagnosticul. Hiperdensitatea hematomului intracerebral apare imediat la debut, dar după zile (dacă hematomul este mic) sau săptămâni ea se şterge iar CT arata un aspect normal sau o arie hipodensă foarte asemănătoare cu cea observată după infarctul cerebral. (fig. 6.12). Uneori este necesar să treacă 1–2 zile pentru ca hipodensitatea din infarctul cerebral să apară clar pe CT (fig. 6.13 şi 6.14), deşi modificări subtile se pot observa şi la câteva ore după debut. Infarctele mai mici de 0,5 cm în diametru, mai ales dacă sunt situate în fosa posterioară, nu sunt vizibile la CT, dar sunt vizibile la RMN (fig. 6.15). RMN nu este însă la fel de valoarosă ca CT în detectarea hemoragiilor intracerebrale recente, mai ales dacă bolnavul este agitat sau necooperant. Un bolnav cu ictus cerebral nu va primi niciodată anticoagulante sau chiar antiagregante plachetare dacă prin examenul CT nu s-a exclus diagnosticul de hemoragie cerebrală primară. Indicaţiile pentru CT sunt trecute în revistă în tabelul 6.11.

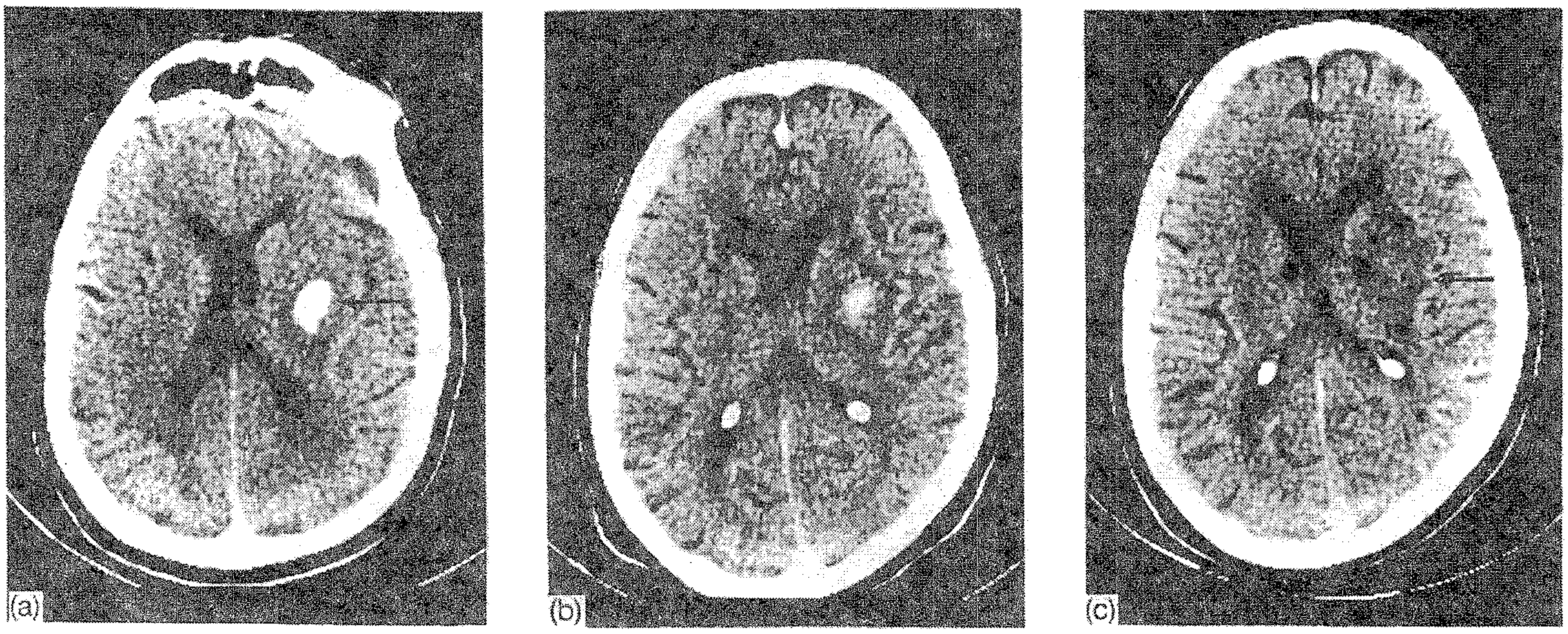


Fig. 6.12. Examen CT în hemoragii cerebrale: *a* - la 4 zile după ictus hematomul apare ca o imagine clar hiperdensă în ganglionii bazali drepţi (săgeată); *b* - la 12 zile hiperdensitatea este atenuată; *c* - la 18 zile imaginea hiperdensă a fost înlocuită de o zonă hipodensă (săgeata) care, în absenţa imaginilor precedente, ar putea fi greşit interpretată ca imagine de infarct cerebral.

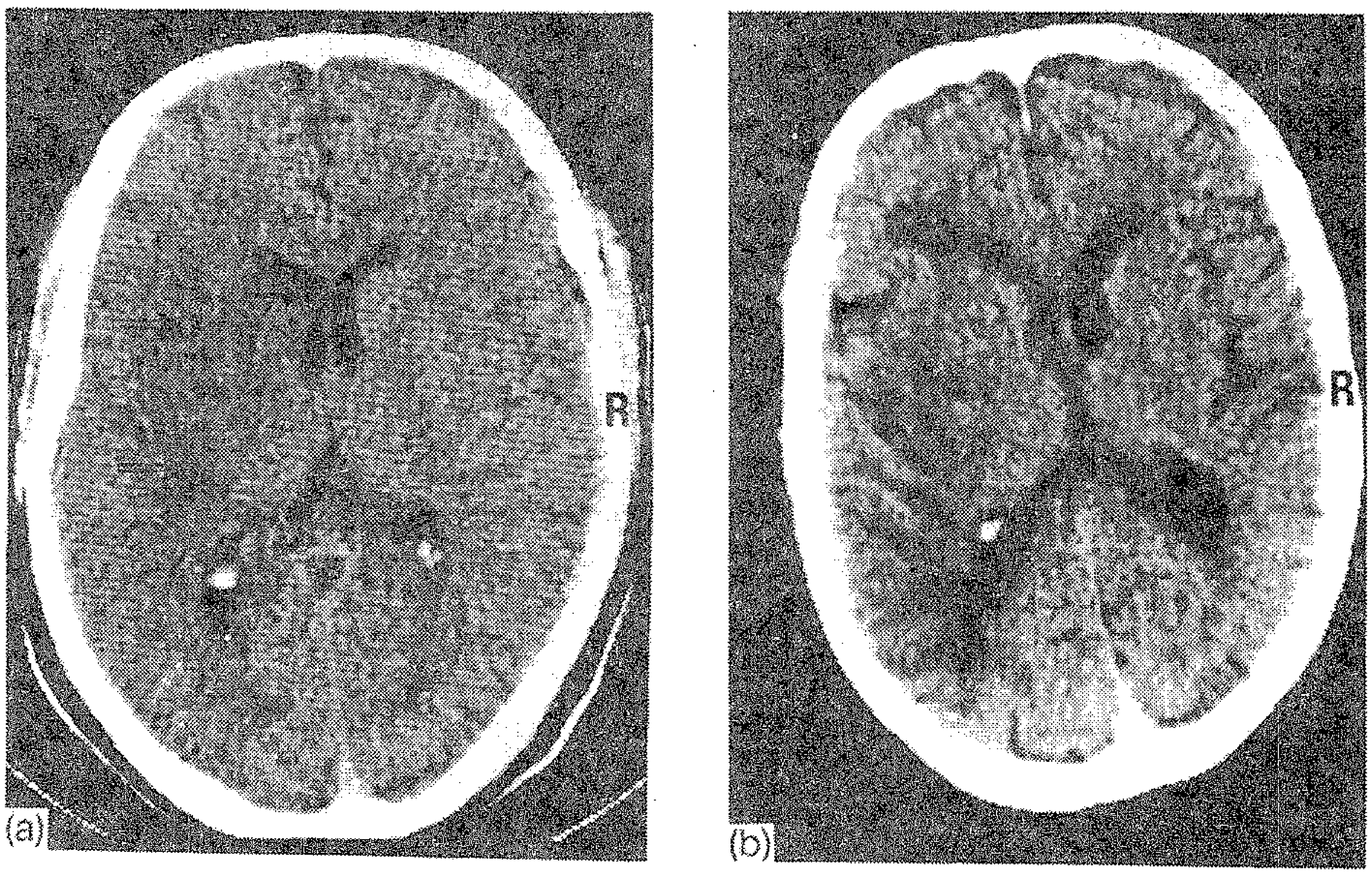


Fig. 6.13. Examen CT a unui infarct cerebral din teritoriul arterei cerebrale medii stângi: *a* - examinare la 24 ore de la debut, care arată o hipodensitate vagă a emisferei cerbrale stângi cu posibilă compresiune asupra cornului anterior al ventriculului lateral stâng; *b* - La trei săptămâni după debut, hipodensitatea infarctului este bine definită.

Angiografia cerebrală nu este, de obicei, indicată în timpul fazei acute a infarctului cerebral pentru că rezultatul este improbabil să stabilească cu exactitate conduita terapeutică iar investigaţia în sine poate agrava starea bolnavului Angiografia se poate practica de urgenţă la pacienţii tineri cu posibile disecţii arteriale posttraumatice (şi eventuale implicaţii medico-legale), dar este mai bine să se aştepte ameliorare când se poate aprecia mai uşor dacă chirurgia carotidiană este indicată. Nu există criterii arteriografice de diagnostic diferenţial între tromboza şi embolismul arterial.

Examenul lichidului cefalorahidian este necesar când trebuie eliminat diagnosticul de encefalită, neurosifilis sau scleroză multiplă. Este neindicat să se elimine diagnosticul de hemoragie intracerebrală în cazul obţinerii unui lichid cefalorahidian clar pentru că pot exista hemoragii mici fără scurgeri de sânge în spaţiile lichidiene. În lichidul cefalorahidian nu pot exista postictal mai mult de 100 leucocite/mm^3 decât în cazul unei/unor embolii septice.

Tabelul 6.10. **Complicațiile generale ale ictusului cerebral**

Respiratorii	Pneumonii
	Inhalație (aspirație traheobronșică)
	Embolii pulmonare
Cardiovasculare	Infarcte miocardice
	Insuficiență cardiacă
	Aritmii cardiace
	Edem pulmonar acut neurogen
Infecții	Pneumonii
	Infecții urinare
	Infecții cutanate
	Septicemii
Metabolice	Vărsături
	Deshidratări
	Tulburări electrolitice
	Hiperglicemii
	Insuficiențe renale
Mecanice	Spasticitate
	Contracturi
	Anchiloze, subluxații
	Căderi cu fracturi osoase
	Osteoporoze
	Edeme ale articulațiilor
	Paralizii de nervi periferici prin presiune
Altele	Escare
	Depresie, anxietate, apatie
	Crize epileptice
	Tromboza de vene profunde
	Ulcere gastrice acute
	Incontinența urinară/de fecale

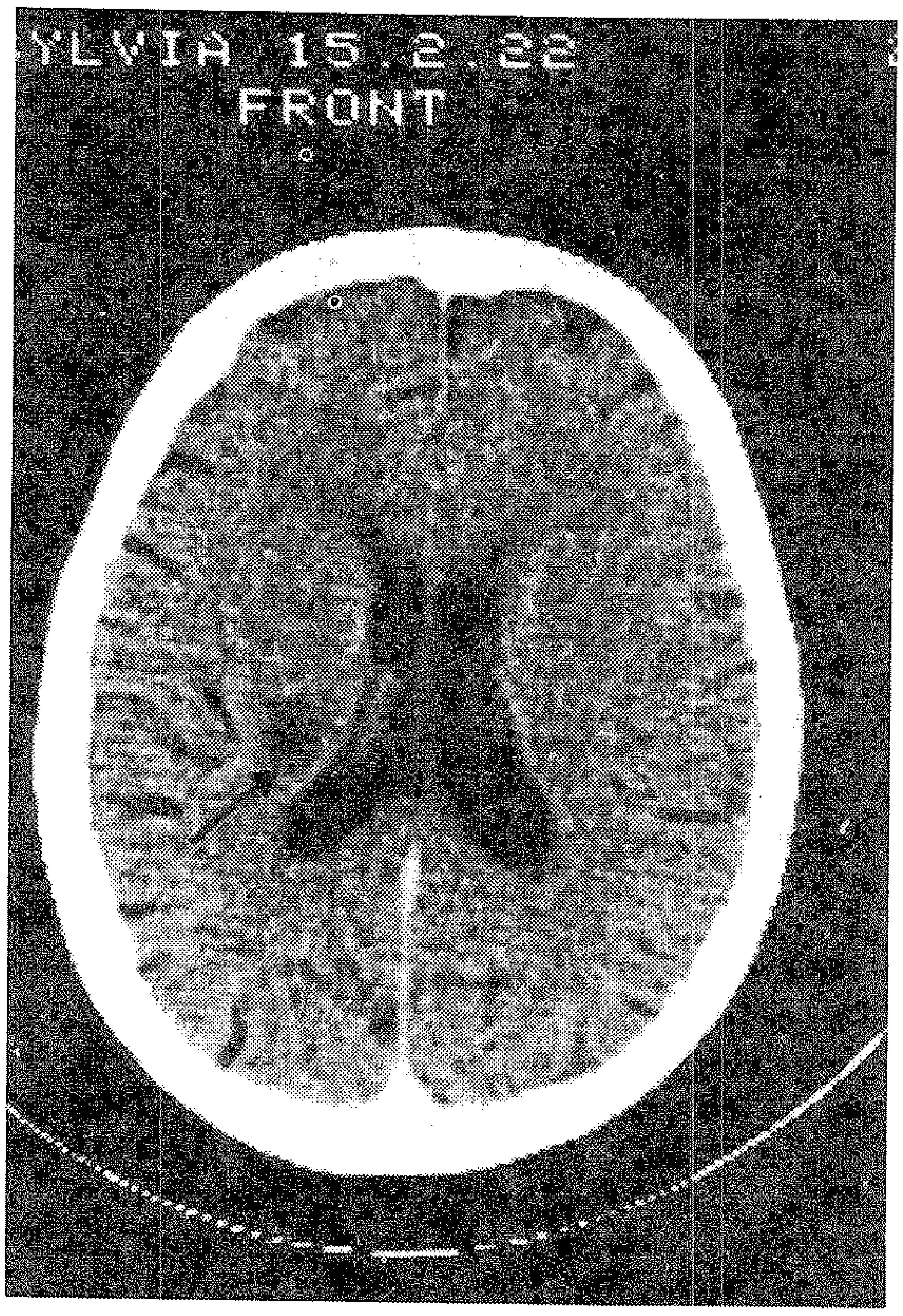


Fig. 6.14. Examen CT al unui infarct lacunar în regiunea limbului posterior al capsulei interne stângi (săgeată). Acest examen a fost făcut la 3 zile după debut. Dacă acest examen ar fi fost făcut la 4 săptămâni după debut, aspectul ar fi putut fi considerat fie de hemoragie veche, fie de infarct vechi.

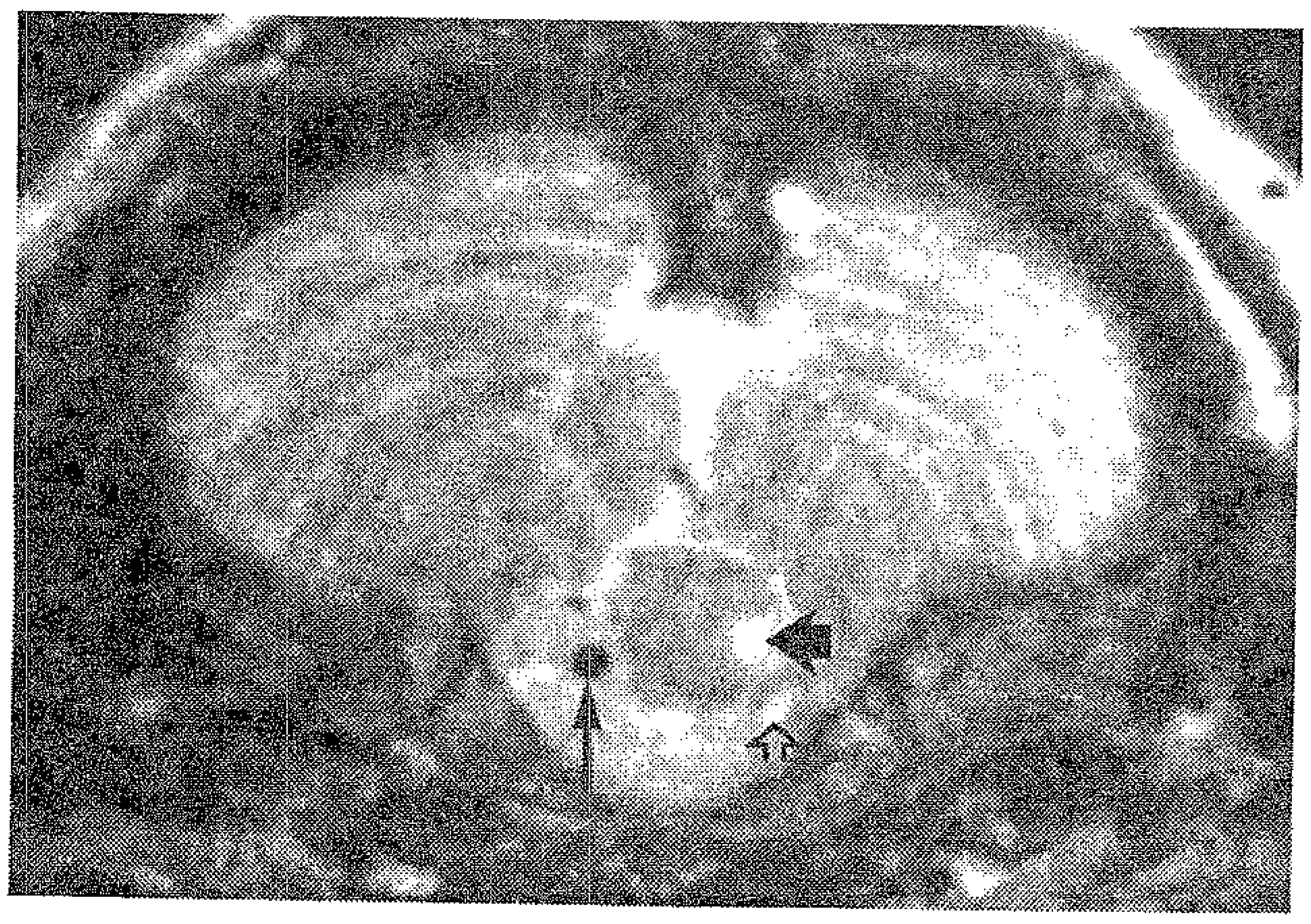


Fig. 6.15. Imagine RMN axială ponderată în T_2 a fosei posterioare, care arată un mic infarct (săgeată neagră groasă) datorat ocluziei arterei vertebrale drepte (săgeată albă). Artera vertebrală stângă este normală (săgeată neagră subțire). Infarctul a fost invizibil pe CT.

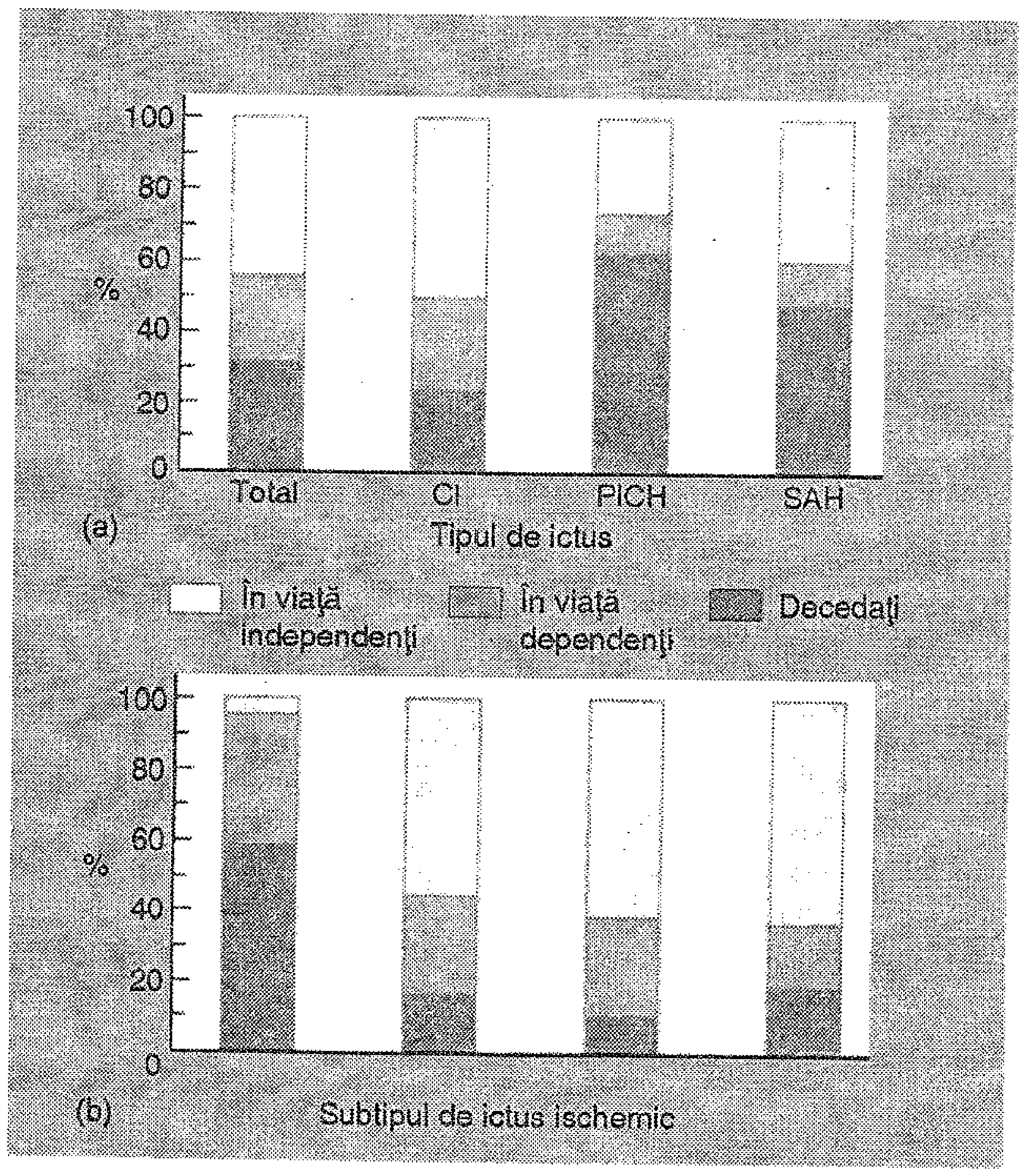


Fig. 6.16. Situația după 1 an de la primul ictus suferit de 675 de pacienți cuprinși în Oxfordshire Community Stroke Project după (*a*) tipul leziunii și după (*b*) subtipul clinic al ictusului ischemic. ITCC - infarcte totale în circulația carotidiană; IPCC - infarcte parțiale în circulația carotidiană; IL - infarcte lacunare; ICVB - infarcte în circulația vertebrobazilară; IC - infarcte cerebrale; HIP - hemoragie intracerebrală primară; HSA - hemoragie subarahnoidiană.

Prognosticul

După infarctul cerebral, recuperarea parțială sau totală este o regulă dacă ictusul nu este atât de sever încât să ducă la moarte. Moartea subită, adică în cursul unei ore de la debut, este foarte rar datorată infarctului cerebral și altor forme de boli cerebrovasculare

cu excepţia hemoragiei subarhnoidiene. Cele mai multe recuperări apar în primele 3 luni, dar ele pot apărea şi în intervale de 1–2 ani. Prognosticul imediat este prost dacă pacientul este inconştient. În general se înregistrează circa 20% decese în cursul primei luni de evoluţie pentru ictusuri, dar procentajul este mult mai mare în cazul leziunilor hemoragice decât în cazul leziunilor ischemice (fig. 6.16). Dintre supravieţuitorii ictusului, aproximativ o jumătate recuperează complet ori mai mult sau mai puţin complet în timp ce restul rămân sechelari cu variate grade de invaliditate. Din acest punct de vedere există diferenţe considerabile între diferite tipuri sau subtipuri de ictusuri (fig. 6.16). Factori prognostici buni sunt: vârstele tinere, continenţa urinară, ameliorare promptă, deficitele neurologice mici, absenţa tulburărilor perceptuale sau cognitive.

Tabelul 6.11. **Indicaţii pentru CT în ictusurile acute**

În incertitudini diagnostice (tumori cerebrale, hematoame subdurale) în cazul lipsei datelor despre debut şi despre evoluţia deficitelor neurologice
La pacienţii cu medicatie antihemostatică (anticoagulante, antiagregante plachetare, trombolitice)
În ictusuri cerebeloase
În hemoragiile subarahnoidiene
La agravări necaracteristice pentru ictusurile ischemice în primele 24 de ore după debut
În cazuri care sugerează necesitatea unei endarterectomii carotidiene
La pacienţii tineri

Tratamentul

Tratamentul imediat medical este limitat, iar cel chirurgical nu există în cazul infarctelor cerebrale. În teorie, reducerea edemului cerebral prin administrarea de manitol, glicerol sau dexametazonă ar fi folositor dar nu există studii clinice tranşante în această privinţă. Riscul de hemoragie intracerebrală întrece beneficiul în utilizarea medicaţiei trombolitice. Beneficiul adus de aspirină este încă în evaluare. Heparina a fost recomandată în ictusurile ischemice în evoluţie, dar rezultatele clinice nu sunt convingătoare, mai ales datorită transformărilor hemoragice ale ischemiilor. Este important de reţinut că există multe motive pentru agravarea stării pacientului, unele fiind potenţial reversibile (tabelul 6.12).

Dacă există o sursă cardiacă sigură de embolism, pacientul ar trebui să primească medicaţie anticoagulantă pentru evitarea emboliilor ulterioare, dar numai după un control CT pentru decelarea unor eventuale hemoragii intracerebrale (a se vedea mai sus despre medicaţia anticoagulantă în atacurile ischemice tranzitorii). Anticoagulantele sunt interzise în endocarditele infecţioase datorită riscului înalt de hemoragie a anevrismelor micotice care se formează când peretele arterial este slăbit de procesul infecţios răspândit de la un embolus infectat. Folosirea anticoagulantelor în ictusurile acute embolice este întotdeauna cu risc pentru transformarea hemoragică a zonei infarctate a creierului, astfel că există dilema între administrarea anticoagulantelor prea devreme (cu riscul transformării hemoragice) sau prea târziu (după producerea unor embolii suplimentare). Mai convenabilă ar fi utilizarea unui anticoagulant oral cu atingerea parametrilor doriţi ai efectului coagulant pe parcursul a câteva zile.

Infarctul cerebral produce deseori creşteri ale valorilor tensionale cu revenire la normal fără tratament. Dacă pacientul era sub tratament hipotensor, acesta trebuie în mod normal continuat. Dacă presiunea sanguină sistolică este mai mare de 240 mm Hg, este cazul ca ea să fie redusă dar nu brusc, ci în câteva zile şi cu multă prudenţă, atât din cauză că autoreglarea circulaţiei cerebrale este abolită în jurul focarului ischemic, cât şi din cauză că la hipertensivi acest mecanism este funcţional la niveluri tensionale mai înalte şi o reducere a presiunii sanguine sistemice poate produce scăderi catastrofice ale fluxului sanguin cerebral şi, în consecinţă, extensiunea infarctării cerebrale. În mod surprinzător, până în prezent, nu s-au făcut studii adecvate ale modului în care ar trebui influenţate medical cifrele tensionale în cazul infarctelor cerebrale.

Dacă infarctul cerebral este produs de unele cauze tratabile, trebuie administrat tratamentul corespunzător, de exemplu corticosteroizi în caz de arterită cu celule gigante, antibiotice pentru endocarditele bacteriene etc. Medicaţia simptomatică poate cuprinde anelgezice, tranchilizante, antiemetice, laxative, antispastice.

Tabelul 6.12. **Cauzele deteriorării neurologice după ictus**

Locale	Extensia trombusului
	Recurenţa emboliilor
	Recurenţa hemoragiei
	Transformarea hemoragică a infarctului
	Edemul cerebral
	Hernierile cerebrale
	Hidrocefalia
	Crizele epileptice
Generale	Hipoxia (pneumonie, embolie pulmonară, insuficienţă cardiacă)
	Hipotensiunea (insuficienţă cardiacă, aritmii cardiace, septicemii, embolii pulmonare, deshidratare, pneumonii, droguri, sângerări, ulcer peptic perforat)
	Infecţii (urinare, pulmonare, septicemii)
	Deshidratare, hiponatriemii
	Hiper- sau hipoglicemii
	Sedative, hipnotice
	Depresie

Complicaţiile infarctelor cerebrale se pot deseori preveni şi se pot trata (vezi tabelul 6.10). Grija pentru permeabilitatea căilor respiratorii superioare, cu precădere la pacienţii comatoşi sau la cei cu tulburări ale deglutiţiei, va reduce riscul pneumoniilor care, dacă apar, trebuie tratate cu antibiotice. Câteodată este necesară intubarea orotraheală sau traheostomia, în mod deosebit la pacienţii cu tulburări ale reflexelor de trunchi cerebral. La pacienţii cu tulburări de deglutiţie, introducerea unei sonde nazogastrice este utilă, la început pentru hidratare şi echilibrare electrolitică, iar apoi pentru asigurarea hranei. O igienă corporală riguroasă va elimina riscul apariţiei escarelor. Fizioterapia precoce va împiedica instalarea contracturii, durerilor şi artrozelor de neutilizare la nivelul membrelor paralizate, ceea ce ulterior va permite o reabilitare fizică activă. Cateterizarea urinară este uneori necesară, dar ar trebui evitată prin folosirea sondelor tip prezervativ la bărbaţi; la femei este necesară menţinerea unei igiene locale perfecte după introducerea sondei vezicale. Aritmiile cardiace trebuie tratate conform recomandărilor de tratament cu medicamente antiaritmice. Tromboflebita sistemelor venoase profunde ale membrelor inferioare sau embolia pulmonară ar trebui prevenite sau tratate cu medicaţie anticoagulantă, având însă în vedere posibile agravări prin transformarea leziunii ischemice cerebrale în leziune hemoragică. În acest scop se recomandă o cură scurtă de heparină urmată de anticoagulante orale, mai ales pentru evitarea emboliilor pulmonare majore. Dacă apar crize de epilepsie, ele se tratează corespunzător.

Reabilitarea cât mai precoce este esenţială şi poate include fizioterapie, terapie ocupaţională şi terapia vorbirii în cazul afaziilor. Cluburile pentru sechelari, internările de o zi, asistenţii sociali, surorile de ocrotire, ajutorul voluntar, psihoterapeuţii au rolul lor în perioadele de convalescenţă. Unii bolnavi au nevoie de sfaturi în legătură cu viaţa profesională, de familie, sexuală şi ele trebuie date de profesionişti competenţi. Pentru prevenţia secundară, factorii de risc vascular trebuie minimalizaţi în acelaşi mod ca la pacienţii cu atacuri ischemice tranzitorii. Tot pentru prevenţia secundară se va administra aspirină. Tratementul hipertensiunii arteriale după primul ictus va reduce în mod semnificativ riscul recidivelor dacă drogurile hipotensoare sunt folosite cu grijă şi se evită hipotensiunea ortostatică.

În Marea Britanie, până la 50% dintre pacienţii cu ischemii cerebrale în antecedente sunt trataţi la domiciliu de medicul generalist şi nu este sigur că tratamentul în spital ar conferi un beneficiu suplimentar atâta timp cât sunt condiţii bune de tratament ambulator, la domiciliul pacientului. În faza acută, unităţile spitaliceşti speciale pot interveni eficient pentru reducerea mortalităţii şi morbidităţii în ictusuri, stabilind şi tratamentul de urmat pentru fiecare pacient. Este de mirare cât de multe tratamente medicamentoase au fost sugerate pentru infarctele cerebrale şi cât de puţine au fost controlate adecvat din punct de vedere al eficienţei. Orice unitate spitalicească pentru îngrijirea bolilor vasculare cerebrale ar trebui să aibă un serviciu de diagnostic precoce cu echipamentul neuroradiologic necesar şi un serviciu de îngrijire şi reabilitare.

Demenţa multiinfarct

Demenţa multiinfarct este definită ca o deteriorare a funcţiilor mentale prealabil normale datorată ischemiei sau infarctelor cerebrale. Este o cauză de demenţă mai rară decât boala Alzheimer. Principala diferenţă între aceste două tipuri de demenţă este că în demenţa multiinfarct evoluţia bolii nu are un caracter liniar ci în trepte, depinzând de episoadele ischemice sau de infarctarea cerebrală, unele din ele având aspect clinic de ictus clar. La bolnavii hipertensivi, la cei cu semne sau simptome neurologice de focar, la cei cu modificări electroencefalografice lateralizate, la cei cu sufluri vasculare sau cu reduceri de flux sanguin cerebral, demenţa este mai probabil vasculară decât de tip Alzheimer. Deşi este imposibil să se facă un diagnostic diferenţial de certitudine între aceste două tipuri de demenţă în timpul vieţii, faptul nu are o importanţa deosebită, întrucât nici unul dintre aceste forme de demenţă nu are încă un tratament specific, eficient în practica neurologică de rutină.

Unii autori cred că boala Binswanger (encefalopatia subcorticală progresivă cronică sau leucoaraioza) este o entitate nosologică distinctă care se traduce printr-o demenţiere lentă şi progresivă însoţită de instabilitate la mers, evoluţie punctată cu atacuri ischemice tranzitorii şi episoade ictale şi caracteristică vârstelor medii sau avansate. Pacientul este de obicei hipertensiv iar la examenul CT sau RMN se observă deteriorări difuze sau insulare ale substanţei albe periventriculare cu sau fără dilatări ventriculare sau infarcte lacunare. În aceste cazuri trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu hidrocefalia internă normotensivă care este o suferinţă tratabilă.

Bolile cerebrovasculare rareori realizează un sindrom parkinsonian bine definit clinic, iar când există, acesta se încadrează în paraliziile pseudobulbare.

Hemoragia intracraniană spontană

Aproximativ 20% din ictusuri sunt datorate hemoragiei intracraniene care, de obicei, se produc din cauza rupturii unor anevrisme saculare, a rupturii unor malformaţii arteriovenoase sau a bolii hipertensive. Cauzele mai rare sunt trecute în tabelul 6.13. Sediul sângerării, ca rezultat al hemoragiei, se produce în spaţiul subarahnoidian de la un anevrism sacular rupt sau în parenchimul cerebral (hemoragia intracerebrală primară) de la o malformaţie vasculară sau prin boală vasculară hipertensivă. După hemoragii intracraniene de orice cauză se poate găsi sânge atât în parenchimul cerebral cât şi spaţiile lichidiene.

Hemoragia intracerebrală primară

Nu toţi pacienţii cu hemoragii cerebrale primare sunt hipertensivi şi au afectări ale arterelor mici, perforante, ale creierului; uneori responsabile de hemoragie sunt rupturi ale unor malformaţii sau a unor afectări vasculare mai rare. Totuşi, rupturile anevrismelor de tip Charcot-Buchard ale unor artere perforante mici par să fie responsabile pentru hemoragiile cele mai frecvente cu localizare în ganglionii bazali, în talamus, în emisferele cerebrale, în punte, în arii subcorticale. Hemoragiile din emisferele cerebrale altele decât cele din ganglionii bazali (aşa-numitele hemoragii lobare) sunt probabil produse prin alte mecanisme decât cele de mai sus (tabelul 6.13). Uneori, hemoragiile cerebrale primare pot fi multiple (tabelul 6.14). Un hematom poate produce hernieri cerebrale transtentoriale la fel ca infarctul cerebral.

Aspectele clinice

Pe plan clinic este dificil sau chiar imposibil de a diferenţia o hemoragie intrecerebrală primară de un infarct cerebral, cât timp o cantitate substanţială de sânge nu poluează lichidul cefalorahidian fie prin sistemul ventricular fie prin spaţiile subarahnoidiene, caz în care apare meningismul. Cefaleea sau coma pot apărea atât în hemoragie cât şi în infarctul cerebral, astfel încât nu pot fi luate drept criterii de diferenţiere diagnostică; totuşi, o cefalee severă cât şi o comă instalată la puţin timp după debut sunt mai caracteristece pentru hemoragie. Simptomele, semnele, investigaţiile, diagnosticul diferenţial şi îngrijirea generală sunt similare pentru infarcturi şi hemoragie cerebrală, cu câteva excepţii care trebuie să fie discutate separat (a se vedea mai jos).

Hematomul cerebelos

În această rară localizare a hemoragiei este importantă stabilirea unui diagnostic corect şi rapid pentru că tratamentul neurochirurgical poate salva viaţa şi este remarcabil de eficient pentru evitarea unor sechele neurologice grave. Pacientul se prezintă cu o cefalee occipitală apărută brusc, cu ameţeli, ataxia trunchiului şi scăderea nivelului de vigilenţă, cu ochi deviaţi de partea leziunii, cu pareză facială ipsilaterală şi deseori cu semne de hipertensiune intracraniană datorată obstrucţiei căilor de drenaj lichidian. La pacientul comatos semnele de suferinţă cerebeloasă nu pot fi puse în evidenţă. Deficitele motorii hemiparetice sunt fruste, deşi reflexul cutanat plantar este în extensie bilaterală. Tulburările de sensibilitate nu sunt obişnuite. Diagnosticul este confirmat prin examen CT (fig. 6.17).

Tabelul 6.13. **Cauze ale hemoragiei intracraniene spontane**

Hipertensiune (acută sau cronică)
Anevrisme:
- saculare
- arteromatoase
- micotice
- mixomatoase
- disecante

Malformații vasculare:
- arteriovenoase
- venoase
- cavernoase
- teleangiectazii

Angiopatia cerebrală amiloidă:
Insuficiențe hemostatice:
- hemofilia sau alte tulburări ale coagulării
- trombocitopenia
- purpura trombotică trombocitopenică
- medicația anticoagulantă
- medicația trombolitică
- medicatie antiagregantă plachetară
- policitemia vera
- trombocitemia esențială
- anemia cu hematii „în seceră"
- paraproteinemiile
- coagularea intravasculară diseminată
- insuficiența renală
- insuficiența hepatică
- mușcăturile de șarpe

Boli vasculare inflamatorii (vezi tabelul 6.3)
Transformările hemoragice ale infarctelor cerebrale
Trombozele venoase intracraniene (vezi tabelul 6.9)
Sindromul Moyamoya
Endarterectomia carotidiană
Chirurgia fosei posterioare
Excesul de alcool
Tumorile vasculare:
- melanomul
- astrocitomul malign
- oligodendrogliomul
- meduloblastomul
- papilomul de plex coroid
- hipernefromul
- carcinomul endometrial
- carcinomul bronhogenic
- coriocarcinomul

Abuzul de droguri
Infecțiile:
- herpes simplex
- leptospiroza
- antraxul

Mușcăturile de scorpion

Tabelul 6.14. **Cauzele hemoragiilor intracerebrale multiple sau aproximativ simultane**

Angiopatia cerebrală amiloidă
Metastazele (vezi tabelul 6.13)
Defectele de hemostază
Trombozele venoase intracraniene
Boli vasculare inflamatorii
Malformațiile vasculare
Hipertensiunea malignă
Infarcte hemoragice multiple
Traumatisme craniocerebrale
Abuzuri de droguri

Angiografia

Angiografia cerebrală nu este necesară dacă hematomul a fost demonstrat prin examinare CT și pacientul este într-o stare proastă. Dacă pacientul și-a revenit din starea critică, este normotensiv, nu este prea în vârstă și nu este suferind de alte boli grave, el poate face angiografia care poate arăta cauze tratabile chirurgical ale hemoragiei, cum ar fi o malformație arteriovenoasă sau un anevrism care a sângerat în masa creierului și nu ca de obicei în spațiul subarahnoidian. Aceste două tipuri de leziuni vasculare, dacă sunt mari, pot fi decelate și la examenul CT cu substanță de contrast (fig. 6.18). O malformație arteriovenoasă poate produce un suflu care în mod obișnuit poate fi ascultat stetoscopic la nivelul orbitei; în astfel de cazuri poate exista un istoric de epilepsie.

Tratamentul medical

Evident, anticoagulantele sunt contraindicate. Nu este sigur dacă aspirina înrăutățește evoluția unei hemoragii cerebrale, dar ea trebuie evitată întrucât determină fără îndoială un defect hemostatic. Când evoluția este complicată de o embolie pulmonară, este neclar dacă beneficiile instituirii medicației anticoagulante depășesc riscurile. Tratamentul medical și reabilitarea sunt asemănătoare celor din infarctele cerebrale (a se vedea mai sus). Dacă pacientul supraviețuiește, recuperarea și prognosticul îndepărtat sunt deseori remarcabil de bune.

Tratamentul chirurgical

Evacuarea hematoamelor, mai ales a celor situate superficial, este una din posibilitățile chirurgicale. Unii chirurgi operează precoce astfel de hematoame, dar nu există încă criterii obiective care să susțină o astfel de atitudine. În acest sens, o convergență de opinii o întrunește intervenția precoce la pacienții cu scăderea nivelului conștienței datorată hernierilor transtentoriale. Chirurgia nu este indicată la bolnavii în comă profundă și nici la cei în curs de ameliorare care au deficite neurologice mici. Evacuarea chirurgicală și/sau drenajul ventricular este tratamentul hemoragiilor cerebrale care nu arată o tendință spontană de ameliorare.

Hemoragia subarahnoidiană spontană

La cei mai mulți pacienți se produce o ruptură de anevrism sacular intracranian; la aproximativ 5% din ei se produc sângerări din malformații arteriovenoase; la câțiva se decelează cauze mai rare de hemoragii intracraniene (tabelul 6.13). La aproximativ 15% din cazuri nu se pot decela cauze ale hemoragiei subarahnoidiene, mai ales la cei cu hemoragii mici la care și prognosticul este în mod particular bun.

Tabloul clinic este caracteristic și nu este confundat cu ictusul prin infarct cerebral sau prin hemoragie intracerebrală primară. Debutul constă în apariția bruscă a unei cefalei, de obicei, dar nu întotdeauna severă, cu sediul occipital și cu iradieri frontale sau în ceafă; alteori iradierile coboară pe rahis până în regiunea lombară sau cuprinzând și membrele inferioare. Întinderea iradierilor depinde de cât de mult coboară sângele în canalul spinal. Conștiența este deseori afectată, uneori tranzitoriu la debut;

alteori, dacă hemoragia este mare, pacientul rămâne comatos. Vărsăturile sunt aproape o regulă iar ocazional apar precoce crize de tip epileptic. Meningismul poate apărea imediat sau la câteva ore de la debut. Nu există semne neurologice de focar dacă sângerarea nu are loc şi în parenchimul cerebral sau dacă un anevrism de arteră comunicantă posterioară sau de arteră carotidă internă (porţiunea distală) nu determină prin compresiune apariţia unei paralizii de oculomotilitate. Pacientul este frecvent agitat, confuz, cu fotofobie; el poate fi somnolent pentru câteva zile iar durerea de cap poate persista săptămâni. Malformaţiile arteriovenoase pot fi uneori diagnosticate clinic dacă ele determină sufluri. O creştere bruscă şi precoce a presiunii intracraniene în hemoragia subarahnoidiană este probabil datorată hemoragiilor subhialoide care sunt deseori vizibile la examenul fundului de ochi.

Diagnosticul clinic poate fi uşor confirmat prin examinare precoce CT care aproape întotdeauna arată prezenţa sângelui în spaţiile lichidiene (fig. 6.19) şi uneori o colecţie de sânge la sediul anevrismului rupt sau a malformaţiei arteriovenoase. Dacă un examen CT nu este posibil sau furnizează un rezultat normal, atunci puncţia lombară devine obligatorie, cu examinarea completă a lichidului cefalorahidian. Acesta, iniţial roşu, devine xantocrom în cazul în care vechimea hemoragiei subarahnoidiene depăşeşte 12 ore. Dacă există dificultăţi de diagnostic diferenţial între o hemoragie subarahnoidiană şi o meningită acută examinarea lichidului cefalorahidian este obligatorie. În cazul hemoragiei subarahnoidiene, lichidul cefalorahidian şi examenul CT devin normale în 2–3 săptămâni de la debut.



Fig. 6.17. Hematom cerebelos .În stânga examenul CT al fosei posterioare arată o hemoragie care apare ca o arie albă întinsă (săgeată). În dreapta CT trecând prin ventriculii laterali pentru a arăta hidocefalia datorată obstrucţiei drenajului lichidian şi poluarea ventriculilor cu sânge de la nivelul sângerării cerebeloase.

Complicaţiile hemoragiei subarahnoidiene sunt similare celor ale infarctului cerebral şi ale hemoragiei intracerebrale primare. În plus, organizarea de cheaguri de sânge în spaţiul subarahnoidian poate determina obstrucţia circulaţiei lichidiene cu apariţia hidrocefaliei acute. Aceasta poate fi asimptomatică dar uneori poate duce la deteriorarea psihică sau a nivelului de conştienţă ale bolnavului în interval de zile sau săptămâni de la debutul hemoragiei când aceasta, prin ea însăşi, ar trebui să evolueze satisfăcător. Hidrocefalia secundară hemoragiei subarahnoidiene poate fi uşor diagnosticată prin examinare CT şi apoi tratată prin proceduri de drenaj ventricular. Uneori, tulburarea circulaţiei lichidiene apare la intervale lungi de timp după hemoragia subarahnoidiană (chiar şi ani) iar aspectul clinic este hidrocefalia internă normotensivă. Vazospasmul este discutat în continuare.

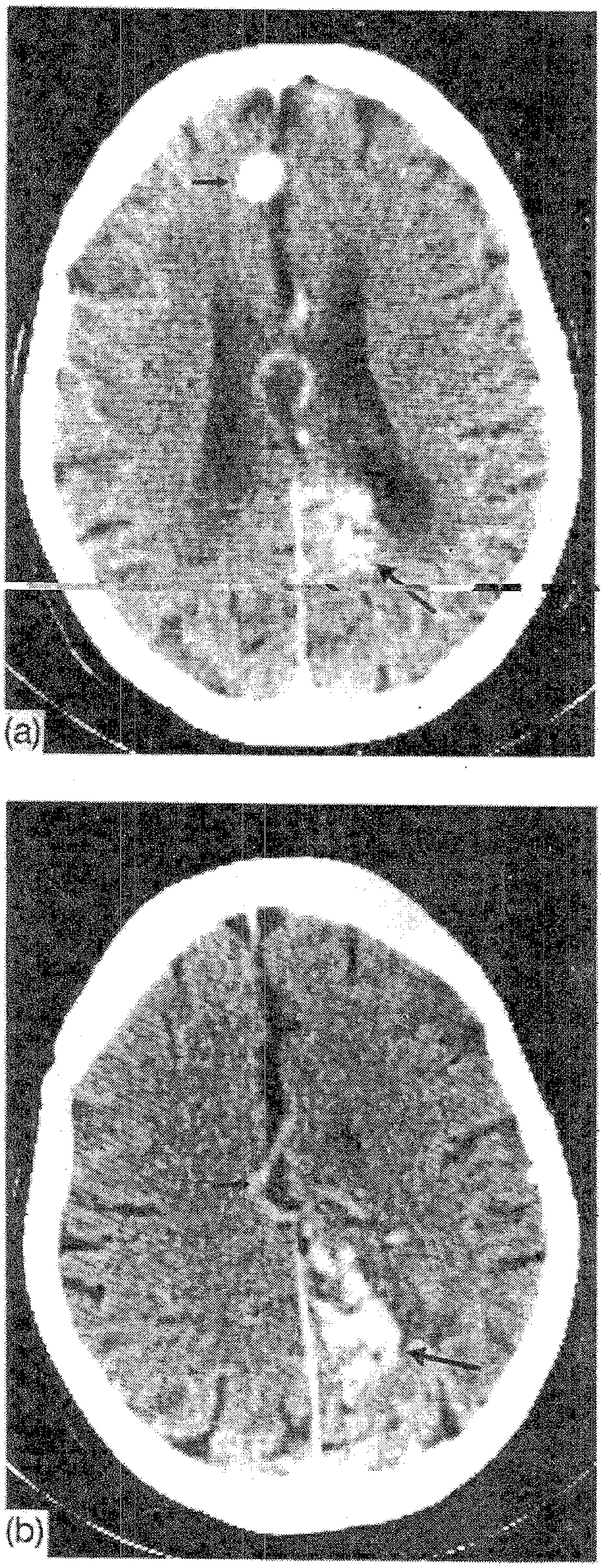


Fig. 6.18. Examen CT cu substanţă de contrast pentru a arăta aspectul tipic al unei malformaţii arteriovenoase cerebrale mari. Vascularizaţia anormală în lobul occipital drept (săgeată mare) şi o venă groasă de drenaj (săgeată mică) sunt scoase cu claritate în evidenţă.

Tabelul 6.15. **Asocieri morbide ale anevrismelor saculare inracraniene**

Rinichiul polichistic*
Displazia fibromusculară
Disecția arterială cervicală*
Coarctația aortică
Malformații vasculare intracraniene*
Sindromul Marfan*
Sindromul Ehlers-Danlos*
Pseudoxantoma elasticum*
Teleangiectazia hemoragică ereditară*
Sindromul Moyamoya
Sindromul Klinefelter
Progeria

*Pot fi familiale.

Anevrisme saculare intracraniene

Acestea se dezvoltă pe arterele cu calibru mediu de la baza creierului iar locurile de elecție sunt: porțiunea distală a arterei carotide interne la joncțiunea cu artera comunicantă posterioară (30%), zona arterei comunicante anterioare (40%), la bifurcația arterei cerebrale medii (25%) și pe artera bazilară (5%). Aproximativ în 25% din cazuri se găsesc anevrisme multiple. Anevrismele au dimensiuni variate, de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri în diametru. Unele anevrisme pot fi congenitale iar altele se pot dezvolta în cursul vieții, probabil ca rezultat al aterosclerozei și hipertensiunii arteriale. La aceste anevrisme se pot asocia alte boli variate așa cum este arătat în tabelul 6.15. Rupturile anevrismale se pot produce la creșteri bruște ale presiunii sanguine apărute în timpul unor eforturi fizice excesive (ridicare de greutăți, defecație, acte sexuale). Multe anevrisme rămân asimptomatice și sunt găsite la 2 % din necropsiile de rutină. Puține dintre ele cresc până la dimensiuni mari și se comportă ca leziuni ocupatoare de spațiu (expansive).

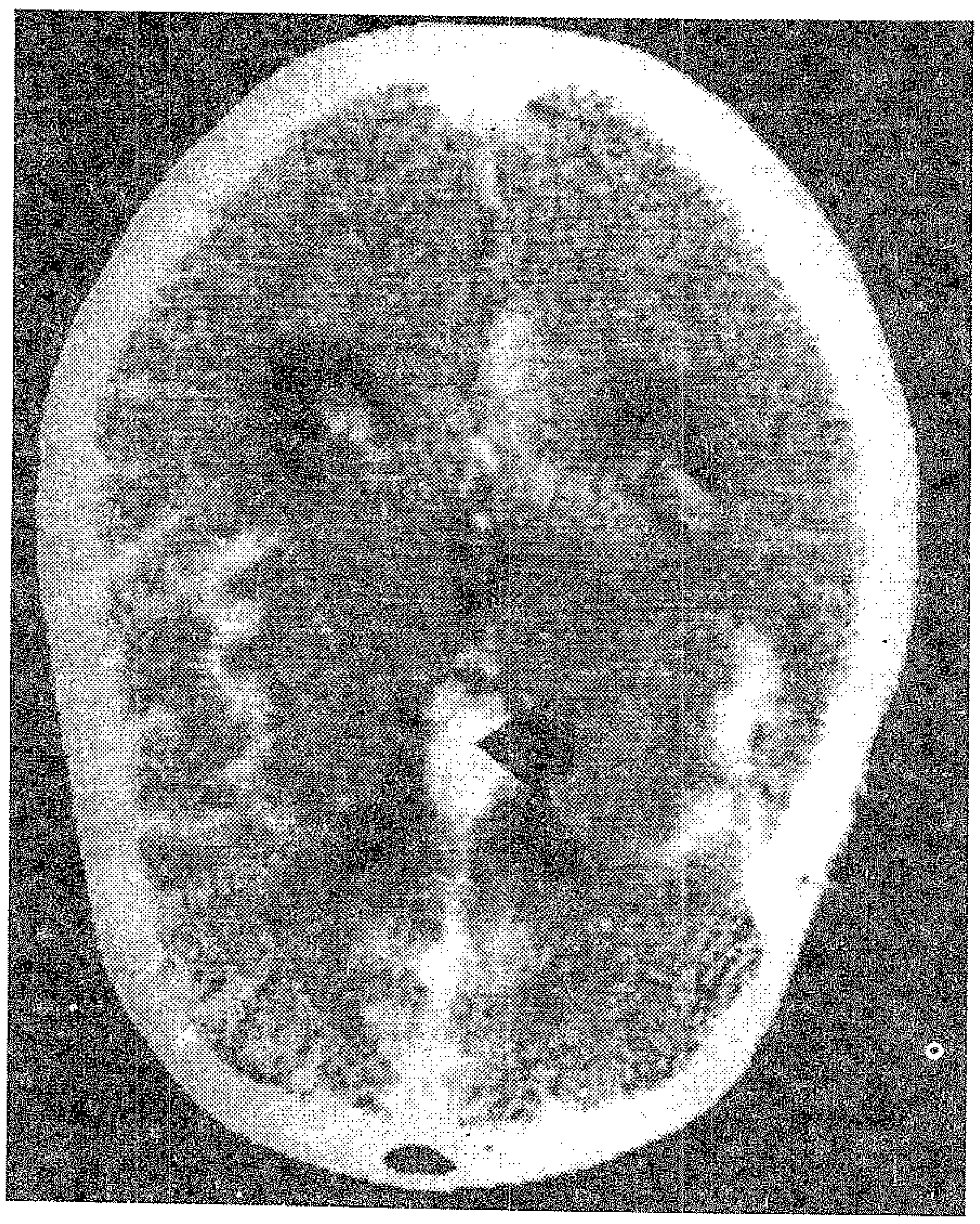


Fig. 6.19. Examen CT care arată sânge (arii albe) în spațiile subarahnoidiene și între coarnele frontale ale ventriculilor laterali (săgeată) unde s-a rupt un anevrism de arteră comunicantă anterioară.

Malformații vasculare

Malformații arteriovenoase

Acestea sunt anomalii vasculare congenitale care variază mult în dimensiuni: de la câțiva milimetri la mai mulți centimetri în diametru. Ele constau în ghemuri vasculare care sunt irigate de o arteră groasă și drenate de vene ale căror diametre cresc cu timpul. Malformațiile arteriovenoase se manifestă prin crize epileptice, hemoragii subarahnoidiene, hemoragii intracerebrale primare și mai rar ca leziuni expansive și prin cefalee. La copiii mici pot determina apariția semnelor de insuficiență cardiacă ("high-output"). Moartea precoce (aproximativ 10%) și riscul de resângerare este mult mai mic decât după rupturi anevrismale saculare, dar tulburările neurologice sunt mai extinse. Totuși, chiar după mai multe recurențe de sângerare, pacienții pot supraviețui mulți ani cu remarcabil de puține sechele.

Există și alte malformații vasculare cerebrale dar mai puțin comune. Teleangiectaziile cuprind grupul dilatărilor vaselor capilare. Ele pot fi asociate sindromului Osler-Rendu-Weber și ocazional se pot rupe, deși această eventualitate este foarte rară. Malformațiile cavernoase (angioamele) sunt spații bine circumscrise pline de sânge. Acestea se pot asocia cu angioame situate în alte zone ale corpului și pot fi familiale. Ele sunt asociate cu epilepsia și se rup rar. Hemangioblastoamele sunt tumori de origine angioblastică care se organizează în canale și spații vasculare cu tendințe de formare de chisturi; uneori sunt multiple, sunt de obicei localizate subtentorial, deseori în cerebel, bulb sau chiar în maduvă și se comportă ca leziuni expansive. Sângerările sunt neobișnuite și pot apărea policitemii. Sunt deseori asociate cu alte anomalii: hemangioblastoamele retiniene, chisturi pancreatice și renale, hipernefroame si tumori ale glandelor suprarenale. Asociația acestor anomalii este cunoscută sub numele de sindrom von Hippel-Lindau, în multe cazuri cu transmisie autosomal dominantă. În fine, în sindromul Sturge-Weber pot apărea malformații capilaro-venoase întinse care afectează o emisferă cerebrală, în mod particular regiunea parieto-occipitală a acesteia și care se asociază cu calcificări subcorticale caracteristice, cu leziuni angiomatoase de culoare roșie pe hemifața ipsilaterală și cu glaucom. Manifestarea clinică cea mai frecventă în sindromul Sturge-Weber este epilepsia.

Tratamentul hemoragiei subarahnoidiene

Aproximativ 25% dintre pacienți mor în primele 24 ore de la debutul hemoragiei. Alți 25% mor în prima lună de boală, de obicei datorită recurenței hemoragiei sau a vazospasmului, iar 50% sunt supraviețuitori dar cu un risc de resângerare de 2% pe an. Prima săptămână este perioada celui mai mare risc de resângerare, astfel încât, dacă este posibil, intervenția neurochirurgicală de clipare anevrismală trebuie să fie cât mai precoce. Totuși, riscul neurochirurgical nu este acceptabil pentru bolnavii comatoși și pentru cei cu stare neurologică gravă. Dacă pacientul este conștient, fără deficite neurologice sau cu deficite minore, se face angiografia pe cele patru trunchiuri arteriale cerebrale importante pentru a decela cu exactitate sediul sângerării (fig. 6.20 și 6.21) apoi se practică imediat intervenția chirurgicală.

Vazospasmul și infarctarea cerebrală secundară pot apărea în proximitate sau la distanță față de anevrismul rupt și constituie factori de risc suplimentari pentru intervenția chirurgicală. Cauza vazospasmului este necunoscută, dar pare să fie legată de unii constituenți ai sângelui prezent în spațiile subarahnoidiene.

Dacă o malformație arteriovenoasă sângerează și este accesibilă din punct de vedere chirurgical, ea va putea fi probabil

îndepărtată. Numai ligatura vasului principal de alimentare cu sânge nu este eficientă pentru că, postoperator, vasele mici, neobservabile vor revasculariza malformaţia. Embolizarea sau radioterapia malformaţiei au fost sugerate pentru tratament dar nu există încă o apreciere clinică adecvată pentru a permite generalizarea acestor metode.

Din punct de vedere medical, controlul hipertensiunii arteriale şi tratamentul tulburărilor cardiace figurează ca prime indicaţii. Anagezicele şi sedativele vor fi întrebuinţate pentru calmarea cefaleei şi a agitaţiei bolnavilor. Medicaţia antifibrinolitică este teoretic recomandată pentru evitarea recidivelor prin împiedicarea mecanismelor naturale de liză a cheagului, dar pronosticul general nu este îmbunătăţit datorită creşterii riscului de apariţie a vazospasmului. Nimodipina administrată profilactic reduce riscul de vazospasm secundar hemoragiei subarahnoidiene prin ruptură anevrismală. Repausul la pat pentru câteva săptămâni este în mod curent recomandat, dar actualmente există tendinţa de mobilizare a pacientului când cefaleea dispare.

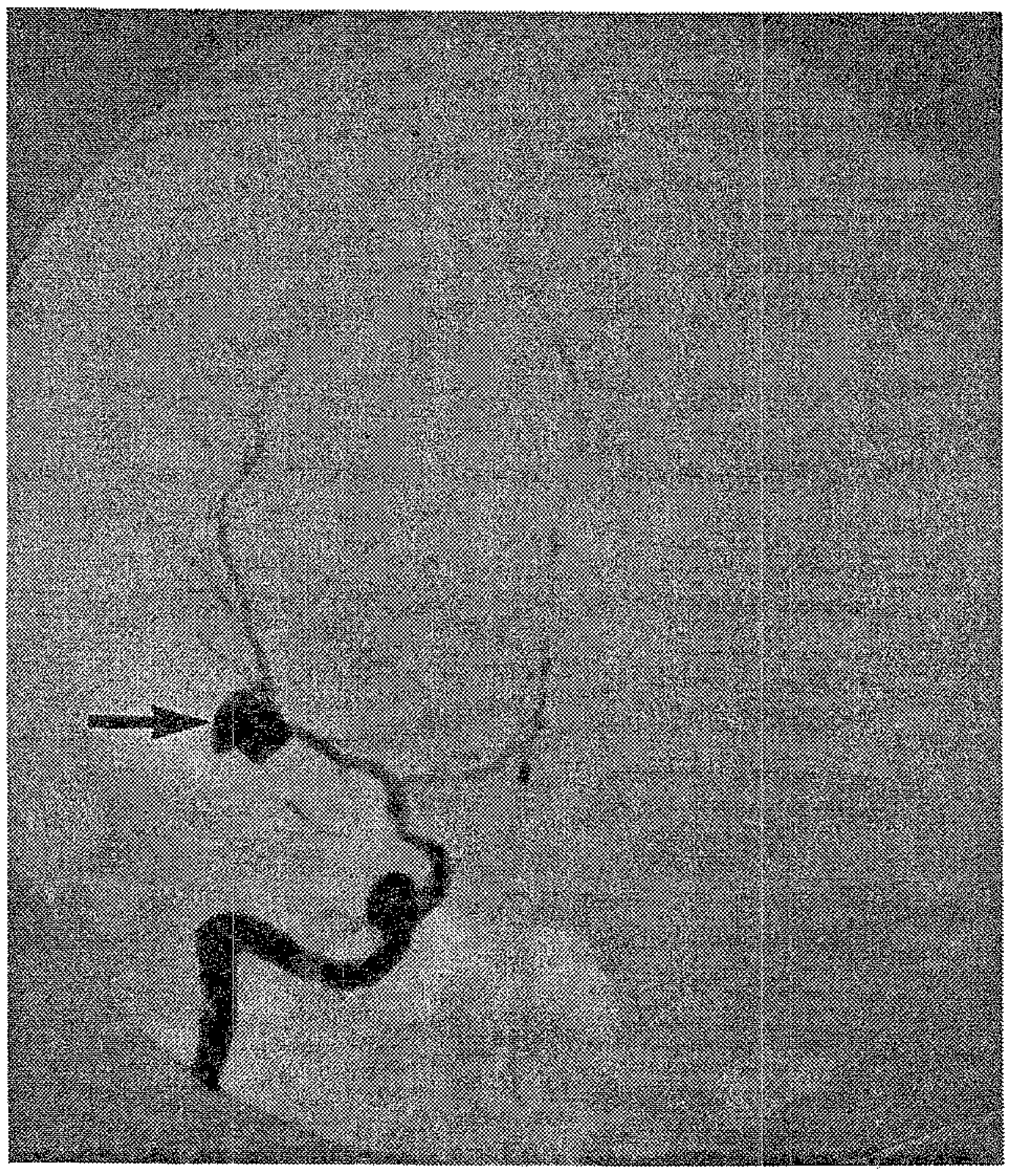


Fig. 6.20. Vedere arteroposterioară a unei angiograme carotidiene drepte care arată un anevrism al arterei cerebrale medii (săgeată).

Prevenirea ictusului

Pentru că tratamentul medical şi chirurgical al ictusurilor cerebrale (ischemice, hemoragice) se dovedesc a fi nesatisfăcătoare, trebuie depuse eforturi pentru prevenirea acestora. În acest scop există două căi de acţiune: prevenirea primară (la persoanele asimptomatice) şi prevenirea secundară (la pacienţii cu atacuri ischemice tranzitorii sau ictusuri în antecedente). Prevenirea primară trebuie să cuprindă controlul valorilor tensionale prin mijloace igienodietetice (exerciţiu fizic, scădere ponderală, regim alimentar fără sare, reducerea consumului de alcool), reducerea sau renunţarea la fumat şi reducerea prin mijloace dietetice a hipercolesterolemiilor. Administrarea aspirinei ca mijloc de prevenţie primară a fost sugerată, dar nu există studii adecvate ale efectelor acestei măsuri. Anticoagulantele şi aspirina reduc riscul ictusului la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Prevenţia secundară a fost deja discutată la tratamentul atacului ischemic tranzitor.

Stenozele carotidiene asimptomatice sunt frecvente la persoanele în vârstă şi, deşi endarterctomia poate reduce riscul ictusului, acest risc nu este destul de mare încât să justifice actul chirurgical.



Fig. 6.21. Angiogramă carotidiană care arată o malformaţie (săgeată negră) irigată de artera cerebrală medie (săgeată albă).

Stenozele şi suflurile carotidiene asimptomatice sunt semne preţioase ("*marker*") atât pentru bolile cerebrovasculare cât şi pentru bolile ischemice cardiace şi ele trebuie folosite pentru aprecieri evolutive şi pentru aprecieri asupra acţiunii factorilor de risc.

Bibliografia

Barnett, H.J.M., Mohr, J.P., Stein, B.M. and Yatsu, F.M. (1992). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management* (2nd edn). Churchill Livingstone, New York.

Caplan, L.R. and Stein, R.W. (1993). *Stroke: a clinical approach* (2nd edn). Butterworths, Boston.

Ebrahim, S. (1990). *Clinical epidemiology of stroke.* Oxford University Press.

Hankey, G. and Warlow, C.P. (1994). *Transient ischaemic attaks.* W.B. Saunders, London.

The Management of Patients with Stroke. (1993). *A report of a working group of the National Medical Advisory Committee.* Scottish Office Home and Health Department HMSO, Edinburgh.

Vermuelen, M., Lindsey, K.W. and van Gijn, J. (1992). *Major problems in neurology: subarachnoid haemorrhage,* W.B. Saunders, London.

Warlow, C.P. (1993). *Disorders of the cerebral circulation.* În: *Brain's diseases of the nervous system* (10th edn) (ed. J.W. Walton), pp. 197-268. Oxford Univerity Press.

Warlow, C., Sandercock, P., Wardlaw, J. et.al. (1996). *The practical management of stroke.* Blackwell, Oxford.

7. Demența

7.1. Introducere

J.R. Hodges
(*Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol*)

Definiție

Demența este definită ca un sindrom care constă în afectarea progresivă a două sau mai multe domenii de cunoaștere (memorie, limbaj, capacitate vizuo-spațială și perceptuală, gândire și calcul, personalitate) suficientă pentru a interfera cu munca, funcția socială sau cu relațiile personale, în absența delirului sau a afecțiunilor psihiatrice "neorganice" (de exemplu depresia, schizofrenia).

Definiția diferă de aceea folosită anterior în care termenul "afectare globală a funcției intelectuale" a fost eliminat și înlocuit cu o descriere îmbunătățită a deficitelor cognitive. Această modificare a permis ca afecțiunile care determină demența să fie diagnosticate cu o mai mare acuratețe și mai precoce. Deși pierderea globală sau difuză a funcțiilor cerebrale superioare este ultimul stadiu evolutiv al pacienților cu afecțiuni care determină demența, marea majoritate a cazurilor debutează cu deficite mult mai limitate. Afectarea a două sau a mai multor domenii cognitive în demență exclude pacienții cu deficite cognitive izolate ca afazia sau amnezia (de exemplu sindromul Korsakoff), dar permite ca diagnosticul de demență să fie stabilit înainte ca pacientul să ajungă la stadiul de deteriorare mentală generalizată, masivă. Diagnosticul diferențial al demenței cu delirul, precum și modelele deficitelor asociate cu diversele tipuri ale demenței vor fi discutate în continuare.

Epidemiologia și cauzele demenței

Demența este predominant o afecțiune a vârstnicilor. Prevalența reală și incidența nu au fost stabilite cu certitudine întrucât au fost făcute puține studii populaționale cuprinzătoare, dar, ca cifră aproximativă, 5 până la 8% din totalul populației de peste 65 de ani suferă de un grad de demență. Această cifră maschează, totuși, o creștere dramatică o dată cu vârsta; prevalența se dublează la fiecare 5 ani, ajungând la peste 20% la 80 ani. S-a estimat că există aproximativ 1 milion de bolnavi în Anglia și peste 4 milioane în S.U.A., o treime dintre aceștia fiind sever afectați de boală. Femeile sunt mai des afectate decât bărbații, chiar dacă s-a aplicat corecția de longevitate a acestora.

Numeroase afecțiuni neurologice pot fi cauza demenței, după cum este prezentat în tabelul 7.1; cele mai multe sunt, însă, rare. Multe din entitățile enumerate, ca scleroza multiplă, lupusul eritematos sistemic și afecțiunile metabolice ereditare determină demență, dar invariabil în contextul altor simptome sau semne neurologice. Boala Alzheimer este cea mai frecventă cauză a demenței: majoritatea studiilor epidemiologice găsesc că 50–70% din cazuri se datorează bolii Alzheimer. Studii recente indică, că alte două situații degenerative primare care au fost anterior incluse în cadrul bolii Alzheimer, respectiv boala cu corpi Lewy corticali difuzi și atrofia lobară focală (boala Pick), par a fi relativ frecvente, evaluate ca reprezentând pâna la 25% din cazurile diagnosticate anterior ca boală Alzheimer. Demența vasculară rămâne a doua cauză după boala Alzheimer evaluată la 20–30% din cazuri, deși prevalență ei pare a fi în scădere. Termenul de demență vasculară cuprinde un număr de boli diferite, cea mai frecventa fiind demența multiinfarct secundară aterosclerozei arterelor extra- și intracraniene. Dintre afecțiunile ereditare care se pot manifesta cu demență, boala Huntington este cea mai frecventă. Din nefericire, demențele curabile sunt încă foarte puține, 10–20% în seriile spitalizate, dar o proporție mult mai mică la cazurile nespitalizate.

Modelele afectării cognitive: demența corticală comparativ cu demența subcorticală

O împărțire a demențelor, propusă recent, care și-a demonstrat utilitatea teoretică și practică, este în acele afecțiuni care interesează primar cortexul cerebral și acelea care prezintă impact major anatomopatologic asupra structurilor subcorticale (adică ganglionii bazali, talamusul și substanța albă subcorticală). Această clasificare clarifică două aspecte. Primul : bolile care afectează diverse structuri cerebrale se pot manifesta prin disfuncții cognitive; al doilea: modelul deficitelor cognitive observate la pacienții cu diferite tipuri de demență poate fi diferit. Motivul pentru afectarea intelectuală în bolile corticale este evident întrucât cortexul cerebral este asociat cu funcțiile cerebrale superioare. Rolul important al structurilor subcorticale a fost evidențiat mult mai recent. Cortexul, în special aria prefrontală, este interconectat cu nucleii subcorticali și, de aceea, bolile care afectează nucleii subcorticali pot avea influență asupra modificărilor funcționale ale cortexului de altfel normal. Tabelul 7.2 arată diferențele majore între demențele corticale și cele subcorticale.

Demențele corticale

Boala Alzheimer este prototipul demenței corticale în care tulburările de memorie, limbaj, praxie și abilități vizuo-spațiale și perceptuale predomină. Afectarea importantă a memoriei este întotdeauna caracteristica cea mai precoce; acest deficit mnezic rezultă din incapacitatea de a înregistra (încoda) elemente noi și, în mai mică măsură, de a-și aminti (decoda) noțiunile vechi. În domeniul limbajului, afazia apare relativ devreme în cursul bolii; componența semantică a limbajului (înțelegerea cuvintelor) este afectată selectiv, determinând dificultăți în găsirea cuvintelor în conversația spontană, în denumirea obiectelor la testele obișnuite, existând dificultăți în înțelegerea semnificației cuvintelor mai puțin comune și o marcată reducere a răspunsurilor obținute la testele din categoria fluenței (denumite și asociere controlată de cuvinte în care pacientului i se cere să dea într-un

minut cât mai multe exemple dintr-o categorie dată, ca, de exemplu, animale sau plante). Deficitele vizuo-spaţiale, evidenţiate prin teste constructive, şi deficitele perceptuale care determină agnozie vizuală sunt, de asemenea, frecvente. Deficitul de atenţie şi încetinirea generală a proceselor cognitive care caracterizează demenţele subcorticale nu sunt observate în fazele iniţiale ale evoluţiei bolii. De asemenea, personalitatea şi conduita socială sunt bine conservate în stadiile iniţiale.

Boala Creutzfeldt-Jakob este o altă formă de afectare corticală care determină o demenţă progresivă rapidă, provocând frecvent decesul la câteva luni de la debut. Deficitele cognitive ale acestei entităţi nu au fost bine stabilite, dar afectarea severă a memoriei şi afazia sunt, de obicei, observate iar unii pacienţi prezintă cecitate corticală. Miocloniile sunt prezente la 80% din cazuri.

Tabelul 7.1. **Cauzele demenţei**

- Afecţiunile degenerative primare
  - Boala Alzheimer
  - Boala Pick (atrofie focală lobară)
  - Boala Huntington
  - Boala Parkinson
  - Boala cu corpi Lewy corticali difuzi
  - Paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steel-Richardson-Olszewski)
  - Degenerarea striatonigrală
  - Degenerarea corticobazală
  - Degenerarea olivopontocerebeloasă
  - Epilepsiile progresive mioclonice
- Afecţiuni vesculare
  - Demenţa multiinfarct secundară bolii aterosclerotice a vaselor extracraniene sau emboliilor cardiace
  - Encefalopatia hipertensivă
  - Boala Binswanger (encefalopatia arteriosclerotică subcorticală)
  - Vasculite: lupus eritematos sistemic, poliarterită nodoasă, boala Behçet, arterita cu celule gigante, arteritele izolate ale sistemului nervos central
  - Angiopatia amiloidă (congofilă) cerebrală primară
- Infecţii
  - Complexul demenţă-SIDA } Asociate cu imunocompromitere
  - Leucoencefalopatia multifocală progresivă } Asociate cu imunocompromitere
  - Toxoplasmoza cerebrală } Asociate cu imunocompromitere
  - Meningita criptococică
  - Boala Creutzfeldt-Jakob şi alte afecţiuni prionice
  - Sifilisul
  - Panencefalita sclerozantă subacută şi panencefalita rubeolică progresivă
  - Boala Whipple
- Cauze neoplazice
  - Tumori cerebrale primare: glioame frontale care afectează corpul calos (gliom "în fluture") tumori ale corpului calos posterior sau ale liniei mediane (talamice, pineale, ventriculul III), limfom cerebral etc.
  - Tumori extracerebrale: meningioame frontale, tumori ale fosei posterioare (neurinom de acustic) care determină hidrocefalie Metastaze cerebrale multiple
  - Meningita malignă
  - Encefalita nemetastatică (limbică)
- Alte afecţiuni înlocuitoare de spaţiu nonneoplazice
  - Hematomul subdural cronic
  - Hidrocefalia normotensivă
- Intoxicaţii cronice
  - Demenţa alcoolică
  - Intoxicaţii cu metale grele: Pb, Hg, Mn
  - Intoxicaţia cu CO
  - Intoxicaţii cu medicamente: litiu, anticolinergice, barbiturice, digitală, neuroleptice, cimetidină, propanolol
- Afecţiuni metabolice dobândite şi stări deficitare
  - Anoxia cerebrală
  - Insuficienţa renală cronică
  - Encefalopatia portosistemică
  - Hipotiroidismul
  - Boala Cushing
  - Boala Addison
  - Panhipopituitarismul
  - Hipoglicemia (cronică sau recurentă)
  - Hipoparatiroidismul
  - Deficienţa vitaminică B_{12}, B_1, de acid folic
- Afecţiuni metabolice ereditare care pot prezenta demenţe la vârsta tânără-medie
  - Boala Wilson
  - Porfiria
  - Leucodistrofiile: adrenoleucodistrofiile, leucodistrofia metacromatică, leucodistrofia cu celule globoide
  - Gangliozidozele
  - Boala Nieman-Pick
  - Xantomatoza cerebrotendinoasă
  - Lipofuscinoza ceroidă neuronală cu debut la vârsta adultă (boala Kufs)
  - Citopatiile mitocondriale
  - Encefalopatia necrozantă subacută (boala Leigh)
- Diverse
  - Scleroza multiplă
  - Sarcoidoza
  - Talastemia (boala cu celule "în seceră")
  - Macroglobulinemia
  - Traumatismele craniocerebrale repetate, demenţa pugilistică

Tabelul 7.2. **Diagnosticul diferenţial al demenţei corticale şi subcorticale**

Caracteristica	Demenţa corticală	Demenţa subcorticală
Rapiditatea proceselor cognitive	Normală	Încetinită (bradifrenie)
Capacităţi "executive" frontale *	Păstrate în stadiile precoce	Afectate disproporţionat de la debut
Memorie	Amnezie severă Evocare şi recunoaştere afectate	Afectare moderată Recunoaştere mai bună
Limbaj	Elemente afazice	Normal cu excepţia dizartriei şi laconismului
Capacităţi vizuo-spaţiale şi perceptuale	Afectate	Afectate
Personalitate	Neafectată până târziu	Tipic apatie şi inerţie
Dispoziţie	De obicei normală	Depresie frecvent observată

* Planificare, rezolvarea problemelor, iniţiativa etc.

Dementele subcorticale

În demențele subcorticale, ca cele din boala Huntigton sau paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steele-Richardson-Olszewski), predomină afectarea atenției și a funcției frontale "executoare" (planificarea, rezolvarea problemelor, inițiativa). Pacienții sunt bradipsihici (sau bradifrenici), modificările dispoziției, personalității și conduitei sociale sunt frecvente, determinând apariția unei stări de indiferență, de apatie. Limbajul spontan este redus și răspunsurile la întrebări sunt lente și laconice. Memoria este afectată moderat datorită atenției reduse, cu înregistrarea săracă a unui material nou, dar amnezia severă care caracterizează boala Alzheimer nu este observată în stadiile inițiale. Elementele specifice ale disfuncțiilor corticale focale ca afazia, apraxia și agnozia lipsesc de obicei, dar deficitele vizuo-spațiale sunt frecvent întâlnite.

Termenul de demență subcorticală a fost de curând aplicat unor categorii de afecțiuni ale ganglionilor bazali și ale substanței albe (tabelul 7.3). Dintre acestea, majoritatea cercetătorilor s-au concentrat asupra afecțiunilor degenerative ale ganglionilor bazali, dar studii recente relevă că demența asociată cu infecția primară cu HIV a sistemului nervos central prezintă modelul de demență subcorticală. Complicațiile neuropsihice ale sclerozei multiple sunt mai frecvente decât s-a presupus anterior și se aseamănă cu prototipul afectării subcorticale.

Atrofia lobară focală (boala Pick) reprezintă o problemă pentru această clasificare, în special când sunt afectați selectiv lobii frontali. În această variantă, denumită frecvent demență de tip frontal, există o atrofie progresivă și marcată a cortexului frontal, deși caracteristicile clinice și neuropsihologice asociate clasic cu demența corticală lipsesc; în schimb, pacienții prezintă modificări insidioase ale personalității, comportamentului și ale atitudinii sociale; testele cognitive indică deficite ale funcțiilor frontale "executive". În cadrul dicotomiei cortico-subcorticale, aceste caracteristici ar aparține demenței subcorticale. Această aparentă contradicție poate fi rezolvată dacă se amintește că demențele subcorticale acționează prin dezactivarea cortexului frontal. Prin urmare, există argumente că leziunile anatomopatologice subcorticale și frontale pot coexista cu simptome clinice similare: într-adevăr, unii autori au folosit termenul de demență frontostriată pentru a le cuprinde pe amândouă.

Demențele mixte cortico-subcorticale

S-a specificat că nu toate afecțiunile manifestate prin demență se încadrează net în dicotomia cortico-subcorticală. În demența multiinfarct, de exemplu, leziunile lacunare care sunt responsabile pentru tulburările cognitive afectează preferențial ganglionii bazali, talamusul și substanța albă adiacentă, determinând un sindrom subcortical. Totuși, accidentul vascular la nivelul unui vas mare poate coexista frecvent, determinând simptome caracteristice corticale (afazie, apraxie etc).

Recunoașterea recentă a entității bolii cu corpi Lewy corticali difuză ilustrează, de asemenea, această idee. Corpii Lewy sunt elemente anatomopatologice caracteristice bolii Parkinson dar în boala Parkinson ei apar limitați topografic la substanța neagră. În boala cu corpi Lewy corticali difuzi aceleași incluzii intraneuronale sunt observate abundent la nivelul structurilor corticale și subcorticale. Corelatele comportamentale sunt legate de patologia cortico-subcorticală; deficitele de atenție și cele „executive" frontale sunt predominante dar există afectare importantă vizuoperceptuală și mnezică. Halucinațiile vizuale și fluctuațiile performanței cognitive caracterizează, de asemenea, această afecțiune.

Tabelul 7.3. **Cauzele principale ale demenței subcorticale**

Degenerative
Paralizia supranucleară progresivă
Boala Huntington
Boala Parkinson
Degenerescența striatonigrală
Degenerescența olivopontocerebeloasă
Afecțiuni vasculare
Demenența multiinfarct (lacunarism cerebral)*
Boala Binswanger
Metabolice
Boala Wison
Afecțiuni demielizante
Scleroza multiplă
Leucodistrofiile
Complexul demență SIDA
Diverse
Hidrocefalia normotensivă.

*Adesea coexistă caracteristici corticale

Diagnostic diferențial

Pseudodemența

Acest termen a fost folosit pentru a descrie două afecțiuni distincte – pseudodemența depresivă și pseudodemența isterică. Dintre acestea, prima este mai frecventă și reprezintă cea mai importantă cauză tratabilă a tulburărilor de memorie. Pseudodemența depresivă este aproape invariabil o afecțiune a persoanelor vârstnice. Pacientul prezintă tulburări de memorie și concentrare, dar, de obicei, neagă simptomele nete de depresie. Elementele esențiale ale diagnosticului sunt caracteristicile biologice ale depresiei, în mod special somn dereglat și absența dispoziției pentru orice activitate, energie redusă, gânduri pesimiste, meditative și scăderea interesului pentru muncă și hobby-uri. Debutul este de obicei acut sau subacut în săptămâni sau luni. Antecedentele personale sau heredocolaterale de boală afectivă pot fi un element diagnostic important. În ceea ce privește testările cognitive, atenția este afectată iar performanța la testele pentru memorie și pentru funcția executivă frontală sunt reduse și frecvent neconsistente. Bagajul lingvistic poate fi conservat și nu se observă erorile de tipul parafaziei. Răspunsurile sunt frecvent de tipul "nu știu". Chiar și după testarea neuropsihologică detaliată, poate fi imposibil de a diferenția demența adevărată de pseudodemența depresivă; ca regulă generală, dacă unul din simptomele sau semnele de depresie menționate anterior sunt prezente, trebuie cerută și părerea psihiatrului.

Pacienții cu pseudodemență isterică vin la medic prezentând un debut relativ brusc al tulburărilor de memorie și/sau intelectuale. Majoritatea sunt indiferenți. Spre deosebire de afecțiunile organice amnestice, pierderea memoriei este mai severă pentru evenimentele personale importante și pentru cele din tinerețe. De obicei există un factor identificabil precipitant (supărări, probleme maritale, financiare sau ofense recente), precum și anamneză psihiatrică. Pacienții pot prezenta caracteristici ale așa-numitului "sindrom Ganser", simptomul central constând în răspunsuri aproximative, bizare. De exemplu, dacă sunt întrebați "Câte picioare are o vacă", ei răspund trei sau cinci. Ca și în alte stări de conversie isterică, poate exista o

afecţiune organică de bază, care a fost mult exagerată pe plan conştient sau subconştient.

Tabelul 7.4. **Diagnosticul diferenţial al delirului şi demenţei**

Caracteristica	Delirul	Demenţa
Debutul	Acut sau subacut	Insidios şi cronic
Evoluţia	Fluctuentă cu perioade de luciditate, frecvent agravată nocturn	Stabilă pe parcursul zilei
Durată	Ore sau săptămâni	Luni sau ani
Conştienţa (răspunsul la ambient)	Neclară	Limpede
Atenţia	Afectată cu marcată distragere	Relativ normală
Orientarea	Aproape întotdeauna afectată temporal; tendinţă de a încurca locul şi persoana	Afectată în stadiile tardive
Memoria	Afectată	Afectată
Gândirea	Dezorganizată, eronată	Sărăcită
Percepţia	Iluziile şi halucinaţiile sunt frecvente, de obicei vizuale	Tulburări absente în stadiile precoce, frecvente mai târziu
Limbajul	Incoerent, ezitant, rar sau rapid	Frecvent tulburări afazice
Ciclul somn-veghe	Întotdeauna perturbat	De obicei normal

Delirul (starea confuzională acută)

Acest sindrom clinic este caracterizat prin debutul acut al unor importante tulburări de atenţie, modificări liminare ale conştienţei, tulburări ale percepţiei, gândirii, memoriei, activităţii psihomotorii, ale ciclului somn-veghe şi o marcată tendinţă spre modificări ale performanţei cognitive şi ale comportamentului. Caracteristicile demenţei şi delirului sunt prezentate comparativ în tabelul 7.4. Afectarea atenţiei este cea mai importantă tulburare: pacienţii sunt incapabili să fie atenţi la stimuli externi, sunt uşor de distras şi pierd repede firul conversaţiei. Dezorientarea temporală severă este invariabilă. Capacitatea de gândire este afectată sever şi confuziile sunt frecvente. Iluziile şi halucinaţiile sunt o caracteristică frecventă, în special în domeniul vizual. Pacienţii sunt neliniştiţi, irascibili şi hipervigilenţi. Alternativ, ei pot fi exagerat somnolenţi, dar cei mai mulţi oscilează între aceste extreme, cu tendinţa de a fi mai treji şi mai neliniştiţi noaptea. Delirul apare mai frecvent la bătrâni. Cei cu debut de demnţă sunt în mod special vulnerabili. Cauzele potenţiale sunt multe şi includ intoxicaţia medicamentoasă sau cu substanţe toxice, sevrajul de droguri sau alcool, infecţiile atât intra- cât şi extracraniene, traumatismele craniocerebrale, epilepsia (stări postictale sau status neconvulsivant), hipertensiunea intracraniană, hemoragia intracraniană, hemoragia subarahnoidiană şi leziunile cerebrale focale, în special dacă este implicată emisfera cerebrală dreaptă. Prognosticul depinde net de etiologie, dar dacă cauza principală este vindecată, atunci se poate conta pe revenirea la performanţele anterioare.

Afectări izolate ale funcţiei cerebrale superioare

Bolnavii cu deficite cognitive de cauză focală pot fi diagnosticaţi din greşeală ca demenţi. Aceasta se întâmplă mai frecvent la cei cu afazie fluentă de tip Wernicke, care adeseori nu prezintă alte semne şi care în mod eronat sunt consideraţi confuzi. Orice grad semnificativ al tulburărilor de limbaj împiedică testarea verbală a memoriei şi este necesară examinarea neuropsihologică specifică pentru a evalua inteligenţa neverbală şi memoria. Ocazional, pacienţii cu agnozie vizuală, secundară leziunilor cerebrale posterioare, pot fi diagnosticaţi greşit, ca şi pacienţii cu sindrom amnestic în care memoria este afectată sever, dar la care alte aspecte ale funcţiei cognitive sunt relativ neafectate (cauzele includ sindromul alcoolic Korsakoff, lezarea diencefalului prin infarct talamic paramedian bilateral sau tumori ale ventriculului al treilea, lezarea lobului temporal medial prin encefalită cu virusul herpes simplex, rezecţii chirurgicale, traumatisme cerebrale, anoxie cerebrală sau accidente vasculare în teritoriul arterei cerebrale posterioare).

Evaluarea suspiciunii de demenţă

La evaluarea pacienţilor cu suspiciune de demenţă se ridică două întrebări. În primul rând , pacientul îndeplineşte criteriile pentru diagnosticul demenţei şi pot fi excluse cu certitudine alte cauze potenţiale (discutate mai sus) ale afectării cognitive? În al doilea rând, dacă răspunsul este pozitiv, care este cauza cea mai probabilă a demenţei? La prima întrebare se poate răspunde pe baza examinărilor clinice elementare, respectiv anamneza şi testele cognitive esenţiale. A doua necesită o examinare neurologică atentă şi investigaţii suplimentare, care pot fi de la cele mai simple la cele mai complexe. Dacă boala Alzheimer este responsabilă pentru majoritatea cazurilor de demenţă, unul din scopurile fundamentale este de a se decela dacă există vreun simptom sau semn care nu sunt tipice pentru boala Alzheimer. Unele dintre cele mai obişnuite caracteristici clinice care pot orienta asupra posibilităţilor diagnostice non-Alzheimer sunt prezentate în tabelul 7.5.

Anamneza

Anamneza este elementul de bază al evaluării stării bolnavului. La fel de importantă ca anamneza obţinută de la pacient este şi anamneza de la aparţinători sau de la alte persoane din anturaj. Aceasta trebuie obţinută uneori în absenţa pacientului; mulţi pacienţi cu demenţă sunt inconştienţi de suferinţa lor sau cel puţin de dimensiunea acesteia şi vor protesta la detaliile prezentate despre boala lor şi, mai important, cel care oferă datele poate să fie în situaţia de a da detalii uneori supărătoare pentru bolnav. Trebuie stabilite primele simptome observate (de exemplu tulburările de memorie, modificările personalităţii) precum şi evoluţia bolii. Modelul şi rata declinului psihic (insidios, treptat, rapid, progresiv etc.) sunt importante. La toate cazurile, aspectul narativ trebuie completat cu întrebări desemnate să testeze domenii specifice ale funcţiei cognitive. Mai jos este redată o listă în acest sens. Informaţiile asupra oricărui simptom sugestiv pentru deficite neurologice focale sau hipertensiune intracraniană sunt foarte importante fie că vin din partea pacientului fie că vin din partea aparţinătorului. În această privinţă este de remarcat că pacienţii pot fi frecvent indiferenţi chiar şi la mişcări involuntare destul de evidente. Trebuie notat în mod special orice simptom sugestiv privind antecedentele cerebrovasculare (atacuri ischemice tranzitorii sau accidente vasculare constituite) şi factori de risc pentru boala tromboembolică. Consumul de alcool, măsurat în unităţi /săptămână, fumatul, medicaţia, trebuie notate amănunţit. La pacienţii mai tineri, mai ales la cei expuşi, posibilitatea imunocompromiterii prin SIDA trebuie luată în seamă şi efectuată o anchetă adecvată asupra posibilei infecţii. La toţi pacienţii, starea de sănătate sau cauza şi vârsta decesului rudelor de gradul întâi trebuie înregistrate şi trebuie efectuată o anchetă asupra anamnezei familiale privind afecţiunile neurologice sau psihiatrice.

Tabelul 7.5. **Caracteristicile clinice care sugerează alte diagnostice decât boala Alzeheimer**

Vârsta tânără <65 ani	Boala Huntigton, infecții (de exemplu SIDA, PESS), boli metabolice ereditare (de exemplu boala Wilson), vasculite, neoplazii
Progresie rapidă (săptămâni sau luni)	Neoplazii, infecții, boala Creutzfeldt-Jakob
Modificări ale personalității survenite precoce	Boala Pick, demențe subcorticale, tumori frontale
Incontinența sfincteriană cu debut precoce	Tunori, hidrocefalie normotensivă
Afecțiuni cardiace, antecedente de AIT sau accident vascular constituit	Afecțiuni vasculare cerebrale (demență multiinfarct)
Simptome sugestive pentru HIC	Tumori, hematom subdural
Performanță fluctuantă	Hematom subdural, demență vasculară
Imunodeficiență	Infecții (de exemplu LMP, toxoplasmoză), limfom intracerebral primar
Afecțiuni sistemice	Boli metabolice, neoplazii, infecții, vasculite
Antecedente familiale de demență cu mișcări involuntare	Boala Huntigton, boli metabolice ereditare
Anosmie	Meningiom frontal
Tulburări de motilitate oculară	Paralizie supranucleară progresivă, scleroza multiplă, citopatii mitocondriale
Semne oculare	Sifilis, boala Wilson, HIC
Mioclonus	Boala Creutzfeldt-Jakob, PESS, stări postanoxice, epilepsii mioclonice
Tulburări de mers	Hidrocefalie normotensivă, tumori, paralizie supranucleară progresivă, boala Huntigton

Prescurtări: SIDA - sindromul de imunodeficiență dobândită; PESS - panencefalită sclerozantă subacută; HIC - hipertensiune intracraniană; .
LMP - leucoencefalopatie multifocală progresivă; AIT - atac ischemic tranzitor

Funcții cognitive: domenii sugestive pentru anamneză

Memorie:
– anterogradă: redarea unei informații noi în viață de toate zilele (de exemplu mesaje, întâlniri, vești familiale etc.) repetiția;
– retrogradă: trecutul propriu și evenimente publice.
Limbaj:
– redare: găsirea cuvintelor, gramatică, greșeli ale cuvintelor (parafazie);
– înțelegere;
– capacitatea de a citi și de a scrie.
Capacități numerice:
– manipularea banilor, efectuarea cumpărăturilor, operarea notelor de plată.
Capacități vizuo-spațiale și perceptuale:
– îmbrăcarea;
– orientarea spațială și găsirea drumului;
– recunoașterea obiectelor, a culorilor și a persoanelor.
Gândirea și rezolvarea problemelor
Personalitatea și conduita.
Simptomele depresiei.
Iluzii și halucinații.

Examinare

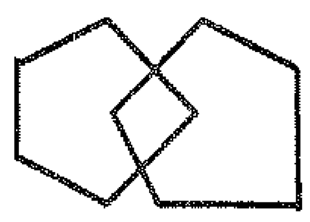
Toți pacienții care au demență necesită o examinare neurologică completă. Unele posibile criterii diagnostice sunt date în tabelul 7.5. Evaluarea cognitivă este, de asemenea, obligatorie și trebuie să includă teste de orientare, concentrare/atenție, judecată, memorie, limbaj, capacități numerice, praxie și abilitate vizuo-spațială. Această testare calitativă a cunoașterii trebuie să fie suplimentată printr-un scor cantitativ. Dintre multiplele instrumente concise de testare, „Mini-Mental State Examination“(*) (tabelul 7.6) este cel mai frecvent standardizat și validat. Un scor de 24 din 30 a fost sugerat inițial ca limită inferioară a normalului, dar s-a arătat că scorul la acest test simplu poate fi influențat de vârstă și de nivelul educațional. Astfel, un tânăr cu nivel educațional universitar ar putea avea performanța perfectă, în timp ce o persoană adultă normală care a părăsit școală la 14 ani poate prezenta un scor de maximum 22 sau 23. Cu aceste observații, „Mini-Mental State Examination“ se dovedește a fi un bun instrument de „screening“ și este util pentru aprecierea și monitorizarea severității demenței. Totuși, pacienții cu boala Alzheimer în stadiu precoce pot prezenta un scor normal la acest test. Mai mult, acesta ca și alte teste similare sunt foarte insensibile la disfuncția lobului frontal și la deficitele observate la pacienții cu sindroame demențiale subcorticale (a se vedea mai sus). În aceste cazuri și în altele în care există îndoieli asupra diagnosticului, este esențial să se efectueze o testare neuropsihologică aprofundată.

Investigații

Minimumul de investigații pentru un pacient nou diagnosticat cu demență este redat în tabelul 7.7. Indicația principală pentru a efectua CT este excluderea hidrocefaliei și a tumorilor benigne. Dacă posibilitățile sunt limitate, CT trebuie rezervată pentru cazurile cu elemente atipice. Extinderea investigațiilor va depinde de vârsta pacientului, de prezența caracteristicilor distincte în anamneză și la examenul clinic și de rezultatele investigațiilor preliminare. Examinarea LCR este recomandată la pacienții tineri și la aceia la care există incertitudinea diagnosticului. EEG este utilă la cazurile suspectate de boală Creutzfeldt-Jakob. Explorarea imagistică funcțională cerebrală cu PET sau SPECT poate fi utilă la cazurile dificile; în boala Alzheimer, modificările caracteristice temporale și parietale bilaterale sunt prezente, contrastând cu hipoperfuzia focală frontală sau temporală observată în atrofiile lobare (boala Pick) – deficitele de perfuzie în bolile degenerative sunt secundare reducerii metabolismului la nivelul regiunilor cerebrale afectate; demența vasculară este asociată cu deficit de perfuzie care corespunde teritoriilor vasculare. Biopsia cerebrală este necesară la pacienții tineri la care nu se poate stabili diagnosticul prin alte mijloace, dar ea se practică rar.

(*) Miniexaminarea stării mentale - *n.t.*

Tabelul 7.6. **Miniexaminarea stării mentale***

	Scorul
1. Orientarea	
Anul, anotimpul, luna, data, ziua	5
Ţara, regiunea, oraşul, spitalul, etajul	5
2. Capacitatea de memorare	
Examinatorul numeşte trei obiecte (de exemplu: portocală, cheie, minge)	
Se cere pacientului să repete cele trei denumiri	
Se notează cu un punct fiecare răspuns corect	
Se cere apoi pacientului să repete toate cele trei nume de trei ori	3
3. Atenţia	
Se cere pacientului să scadă din 100 din 7 în 7, înapoi: 93, 86, 79, 72, 65, ...	
Variantă dacă pacientul face greşeli la scăderile seriate: să silabisească cuvinte în sens retrograd (de exemplu: o-i-d-a-r pentru radio)	5
4. Memoria	
Se cere repetarea numelor obiectelor denumite la punctul 2	3
5. Limbajul	
Să denumească obiecte arătate: un creion, un ceas	2
Să repete propoziţia „Ea nu-i mai împrumuta bani"**	1
Executarea unui ordin triplu. Exemplu: ia această hârtie în mâna dreaptă, împătureşte-o în două şi pune-o pe scaun/ pe jos. Se va nota cu un punct fiecare executare corectă	3
Se cere pacientului să citească şi să execute un ordin scris (de exemplu: „închide ochii")	1
Se cere pacientului să scrie o propoziţie; se va nota dacă aceasta are subiect, predicat, sens	1
6. Copierea	
Se cere pacientului să copieze cele două pentagoane care se intersectează. Se va nota dacă fiecare are cinci laturi şi dacă se intersectează	1
	
Scor total	30

* The Mini-Mental State Examination (în original).
** În original: Repeat „No ifs, ands, or buts"; în traducere „Fără dacă şi sau dar" (o înşiruire de cuvinte operaţionale, fără conţinut semantic şi fără echivalent curent în limba română). – *n.t.*

Demenţele tratabile

Hidrocefalia normotensivă

Tabloul clasic al hidrocefaliei normotensive cuprinde triada: tulburări cognitive, tulburări de mers şi incontinenţă sfincteriană. Profilul cognitiv este acela al demenţei subcorticale cu lentoare psihomotorie marcată. Tulburarea de mers este bine descrisă ca apraxie şi bolnavii pot prezenta semnul patognomonic al "reverenţei" atunci când se ridică şi vor să meargă. Alţii prezintă îndeosebi mers nesigur cu bază de susţinere lărgită şi tendinţă de cădere. În ciuda acestor anomalii ale mersului, există, de obicei, puţine semne piramidale sau extrapiramidale dacă examinarea se efectuează în decubit. Incontinenţa urinară este o caracteristică târzie şi variabilă a acestei entităţi.

Măsurarea izolată a presiunii LCR prin puncţie lombară evidenţiază eronat că presiunea intracraniană la aceşti bolnavi este normală. De fapt aceştia prezintă uneori presiune ridicată datorită obstrucţiei căilor de drenare şi a tulburărilor de rezorbţie LCR la nivelul vililor arahnoidiene. Cauzele cunoscute includ leziuni cerebrale primare, hemoragii subarahnoidiene şi meningite. În pofida investigaţiilor complete, în multe situaţii nu există o cauză identificabilă. Investigaţia de elecţie este CT care evidenţiază lărgirea ventriculară disproporţionată faţă de gradul atrofiei corticale, uneori însoţită de hipodensităţi periventriculare.

Bolnavii cu hidrocefalie trebuie îndrumaţi la neurochirurg pentru a se evalua oportunitatea fixării unui şunt ventricular. Înaintea fixării şuntului se efectuează de obicei monitorizarea presiunii intracraniene. La pacienţii care se vor ameliora după fixarea şuntului, monitorizarea presiunii relevă unde periodice spontane cu o frecvenţă de 0,5–2 /min, – aşa-numitele unde B – timp de 5% din 24 ore. O varietate de teste circulatorii ale LCR, incluzând cisternografia radioizotopică, cisternografia cu metrizimid, studii de perfuzie a LCR au fost utilizate, dar nu sunt de obicei utile. Au fost recomandate puncţiile lombare pentru evacuarea a 25–50 ml LCR, dar astfel de puncţii dacă rămân fără efect clinic nu exclud diagnosticul de hidrocefalie normotensivă. Fixarea şuntului ventricular reprezintă tratamentul raţional. La pacienţii care prezintă triada clinică completă, ameliorarea apare la peste 70% din cazuri, cu remisiune totală la o treime. Cei cu istoric scurt, tulburare de mers tipică, etiologie identificată şi la care examenele imagistice evidenţiază sulcusuri mici, răspund cel mai bine la şuntare. Rezultatele sunt foarte slabe la pacienţii cu demenţă izolată. Complicaţiile chirurgicale nu sunt de neglijat şi includ hematoame subdurale, infectarea şuntului, pneumonii, epilepsii, hemoragii intracerebrale şi embolii pulmonare. Multe studii raportează o rată a mortalităţii de 2–12% şi o rată a morbidităţii de peste 50%.

Tabelul 7.7. **Investigaţii recomandate în demenţe**

Examene uzuale
Hemograma completă şi VSH
Examene biochimice: uree sau creatinină, electroliţi, calciu, funcţia hepatică
Vitamina B_{12} şi folaţii serici
Funcţia tiroidiană
Serologie pentru sifilis
Radiografie toracică
CT
Alte teste care pot fi indicate în anumite cazuri
EEG (de exemplu în boala Creutzfeldt-Jakob şi PESS)
Imagini funcţionale cerebrale: SPECT
Examinarea LCR (de exemplu în infecţii, carcinomatoza meningeală etc.)
Screening pentru embolii cu punct de plecare cardiac
Teste imunologice pentru vasculite (de exemplu în LES)
Examinarea cu lampă cu fantă pentru inel Kayser-Fleischer şi examinarea pentru evaluarea ceruloplasminei (boala Wilson)
Teste sanguine şi/sau urinare pentru boli metabolice ereditare
Biopsie cerebrală

Prescurtări: PESS - panencefalita sclerozantă subacută; LES - lupus eritematos sistemic.

Hematomul subdural cronic

Această complicaţie tratabilă a traumatismului cranio-cerebral poate prezenta demenţă subacută, adesea asociată cu simptome de hipertensiune intracraniană. Pot fi prezente semne focale. Fluctuaţiile nivelului de conştienţă şi ale performanţelor cognitive sunt caracteristice. Hematomul subdural cronic apare de obicei la indivizi cu posibile traumatisme cerebrale recurente (alcoolici, bătrâni, epileptici). Cei cu tulburări ale coagulării prezintă, de asemenea, un risc mare. Pe CT, hematomul subdural cronic se vizualizează ca un proces înlocuitor de spaţiu de intensităţi variabile ale semnalului. Tratamentul constă în evacuarea chirurgicală cu excepţia cazurilor la care colecţiile sunt foarte mici şi fără efect de masă semnificativ. Recurenţa este foarte frecventă, survenind la 10–40% din cazuri şi bolnavii pot necesita repetate intervenţii de drenaj, dar prognosticul pe termen lung este de obicei foarte bun.

Tumorile benigne

Pacienții cu meningioame frontale prezintă tulburări insidioase tipice ale personalității și alte caracteristici ale sindromului de lob frontal. Examenul clinic poate releva anosmie și ambliopie unilaterală cu atrofie optică. Rar, tumorile de linie mediană, relativ benigne, precum chisturile coloidale ale ventriculului al treilea și tumorile pituitare nesecretorii pot prezenta tulburări cognitive secundare hidrocefaliei.

Afecțiunile metabolice și endocrine

În mod virtual, orice tulburare metabolică dobândită (de exemplu hiponatriemia, uremia, insuficiența hepatică etc.) poate determina afectare cognitivă, dar manifestările clinice sunt mai degrabă de tip delir (stare confuzională acută) decât de tip demență. Hipocalcemia cronică și hipoglicemia recurentă pot determina demență, uneori însoțită de ataxie și de mișcări involuntare. Afecțiunile endocrine determină frecvent demență, deși unele simptome psihiatrice clare pot coexista frecvent. Hipotiroidismul se manifestă uneori prin lentoare mentală și acuze de tipul apatiei și a memoriei reduse. Simptomele psihice ale bolii Addison și hipopituitarismul sunt similare și tabloul clinic general este asemănător cu acela observat mai degrabă în demențele subcorticale decât în demențele corticale (a se vedea mai sus). Sindromul Cushing este frecvent asociat cu simptome psihiatrice (depresie, iluzii paranoice) și poate fi rar însoțit de demență.

Stările carențiale

În anemia percinoasă netratată, secundară deficienței de vitamină B_{12}, manifestările clasice ale degenerării subacute ale măduvei spinării și nervilor periferici sunt însoțite de demență progresivă moderată. Totuși, este neobișnuit să predomine tulburările cognitive, cazuri de demnță fără celelalte manifestări neurologice fiind chiar rare. Deficiența în acid folic poate determina disfuncție cognitivă moderată, dar aceasta evoluează rar spre adevarata demență. Deficiența severă în tiamină (vitamina B_1) determină sindromul Wernicke-Korsakoff. În stadiile acute, delirul este prezent. Dacă nu este tratat imediat, poate surveni un sindrom amnezic cronic.

Infecții

În unele regiuni ale globului, infecția primară a sistemului nervos central cu HIV este cea mai frecventă cauză a demenței la vârste tinere. Encefalopatia cunoscută sub denumirea de complexul SIDA-demență, care apare precoce în evoluția bolii, poate fi singura manifestare. Ea este caracterizată prin concentrare mentală slabă, lentoare psihomotorie, modificări ale personalității și alte caracteristici ale unei demențe subcorticale. Investigațiile relevă albuminorahie crescută, pleiocitoză și benzi oligoclonale. La CT pot fi observate modificări ale substanței albe care sunt mai evidente la examenul RMN. Tratamentul cu azidothymidină poate ameliora deficitele cognitive. Pacienții cu SIDA prezintă, de asemenea, risc crescut pentru infecții oportuniste, incluzând toxoplasmoza cerebrală, meningita criptococică și leucoencefalopatia multifocală progresivă, care pot evolua cu demență rapid progresivă. Neurosifilisul este în prezent o cauză rară de demență, dar trebuie să se țină cont de acesta la pacienții cu alte manifestări neurologice (crize epileptice, dizartrie, ptoză, anomalii pupilare, tremor, semne piramidale, ataxie etc.). Testele serologice specifice sunt pozitive și examenul LCR evidențiază creșterea albuminorahiei și pleiocitoză. Tratamentul cu penicilină poate determina ameliorare moderată.

Bibliografie

Adams, R.D., Fisher, C.M., Hakim, S., Ojemann, R.G. and Sweet, W. H. (1965). *Symtomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome.* În: *New England Journal of Medicine* 273, 117-26.

Brown, R.G. and Mardsen, C.D. (1988). *Subcortical dementia: the neuropsychological evidence.* În: *Neuroscience* 36, 1179-85.

Bulbena, A. and Berrios, G.E. (1986). *Pseudodementia: facts and figures.* În: *British Journal of Psychiatry* 148, 87-94.

Byrne, E.J. (1992). *Diffuse Lewy body disease.* În: *Recent advences in psychogeriatrics.* (ed. T. Arie), pp. 33-43. Churcill Livingstone, Edinburgh.

Cooper, B. (1991). *The Epidemiology of dementia.* În: *Psychiatry in the elderly* (ed. R. Jacoby and C. Oppenheimer), pp-574-85. Oxford University Press.

Cummings, J.L. (ed.) (1991). *Subcortical dementia.* Oxford University Press.

Cummings, J.L, Miller, B., Hill, M.A. and Neskes, R. (1987). *Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type.* În: *Archives of neurology* 44, 389-93.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh. P.R. (1975). *Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians.* În: *Journal of Psychiatric Research* 12, 189-98.

Gibb, W.R.G., Luther, P.J., Janota, I. and Lantos, P.L. (1989). *Cortical Lewy body dementia : clinical features and clasification.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52, 185-92.

Hodges, J.R. (1994). *Cognitive assesments for clinicians: a practical guide.* În: *Oxford University Press.*

Hodges, J.R. (1994). *Pick's disease.* În: *Dementia* (ed. A. Burns and R. Levy). pp739-53. Chapman and Hall, London.

Huber, S.J. et al. (1986). *Cortical versus subcortical dementia: neuropsychological differences.* În: *Archives of Neurology* 43, 392-4.

Jorm, A.F., Korten, E. and Henderson, A.S. (1987). *The prevalence of dementia: a quantitative integration of litarature.* În: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76, 465-79.

Lishman, W.A. (1987). *Organic psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder* (2nd edn.). Blackwell Scientific. Oxford.

Neary, D. (1990). *Non Alzheimer's disease forms of cerebral pathology.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53, 927-31.

Oxbury, J.M. (1991).*Dementia: introduction.* În: *Clinical neurology,* (ed. M. Swash and J. Oxbury), pp. 112-19. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Pickard, J.P. (1991). *Normal pressure hydrocephalus.* În: *Clinical neurology.* (ed. M. Swash and J. Oxbury), pp. 151-64. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Rossor, M. (1991). *The dementias.* În: *Neurology in clinical practice,* (ed. W.G. Bradley, R.B. Daroff, G.M.Fenichel and C.D. Marsden), pp. 1407-41, Butterworth-Heineman. Boston.

Sagar, H.J. and Sullivan, E.V. (1988). *Patterns of cognitive impairment in dementia.* În: *Recent advances in clinical neurology* No. 5, (ed. C.J. Kennard) pp. 47-86, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Sahakian, B.J. (1991). *Depressive pseudodementia in the elderly.* În: *International Journal of Geratric Psychiatry* 6, 453-8.

7.2. Boala Alzheimer

M.N. ROSSOR
(*Traducerea: Inimioara Cojocaru şi Virgil Apostol*)

Boala Alzheimer reprezintă 50–70% din cazurile de demenţă, fie singură fie asociată cu boala vasculară. Eponimul reprezintă observaţia din 1907 a unei femei de 50 ani cu o demenţă progresivă şi tulburări comportamentale. La necropsie s-au evidenţiat degenerescenţe neurofibrilare şi plăci senile la nivelul cortexului cerebral. Iniţial, termenul de "boală Alzheimer" a fost rezervat cazurilor presenile, dar actualmente el cuprinde toate cazurile de demenţă cu degenerescenţe neurofibrilare şi plăci senile independent de vârsta debutului. Se notează o heterogenie marcată a acestei entităţi morbide, în ea putând fi incluse o multitudine de boli diferite.

Epidemiologie

Una din 5 persoane de peste 80 ani poate prezenta demenţă, dintre care boala Alzheimer este cauza cea mai frecventă. Totuşi, aceasta nu este limitată la vârstnici şi poate fi prezentă şi la pacienţi de 30 ani. Vârsta reprezintă factorul de risc major, urmat de riscul familial. Prevalenţa crescută la bătrâni este determinată de multe cazuri familiale, dar transmisia autosomal dominantă netă este responsabilă probabil de numai 5–10% din cazuri, iar dintre acestea o mică proporţie este asociată cu mutaţii ale genei proteinei precursoare a amiloidului PPA (vezi mai jos). Indivizii cu trisomie 21 (sindromul Down) dezvoltă, de asemenea, modificări histopatologice de tip Alzheimer în decada a treia şi a patra de viaţă, atribuite unei extracopii a genei PPA. Traumatismul craniocerebral constituie un factor de risc în unele studii; pare evident că expunerea crescută la aluminiu poate predispune la boala Alzheimer. Rolul aluminiului în encefalopatia de dializă este bine stabilit, dar contribuţia sa la boala Alzheimer este controversată.

Anatomie patologică

Macroscopic există atrofie corticală, care afectează în mod particular lobii temporali şi hipocampul. Markerii histopatologici ai bolii Alzheimer sunt degenerescenţele neurofibrilare şi plăcile senile (fig. 7.1). Degenerescenţele neurofibrilare sunt incluzii argentofile intraneuronale găsite în somă, care prin microscopie electronică au fost observate ca filamente helicoidale perechi. Acestea din urmă prezintă un miez central constând din proteina *tau* asociată microtubulilor, şi implicată în ansamblul de microtubuli. Proteina *tau* a filamentelor helicoidale perechi este în stare de fosforilare anormală, stare care determină anomalii ale agregării microtubulilor şi apoi colapsul citoscheletului. Ubiquitina este, de asemenea, găsită în asociere cu degenerescenţele neurofibrilare şi, ca şi în alte incluzii, precum corpii Lewy, imunomarcarea antiubiquitină este un test histologic util. Prezenţa ubiquitinei este probabil o încercare a celulei de a degrada proteina anormală. Degenerescenţele neurofibrilare sunt observate în special la nivelul celulelor piramidale din stratul al treilea al ariilor asociative neocorticale, în hipocamp, amigdală şi în nucleii subcorticali care reprezintă conexiuni difuze cu cortexul, ca nucleul bazal al lui Meynert şi nucleul rafeului. S-a sugerat că degenerescenţele neurofibrilare se formează în corpurile celulare ai căror axoni şi dendrite sunt implicate în formarea plăcilor senile. Corpii Hirano şi degenerarea granulovacuolară sunt, de asemenea, elemente intraneuronale şi sunt găsite în special în hipocamp. Corpii Lewy sunt observaţi într-un număr de cazuri de boală Alzheimer, nu numai în substanţa neagră, dar mai ales la nivelul cortexului cerebral. Filamentele neuropilului sunt structuri filamentoase observabile la coloraţie argentică împrăştiate prin neuropil cu o distribuţie similară, dar nu superpozabilă cu a degenerescenţelor neurofibrilare. Ultrastructural ele constau din filamente helicoidale perechi şi filamente liniare.

Clasic, plăcile senile constau dintr-un nucleu central de proteină amiloidă înconjurat de neurite distrofice argentofile. În centrul nucleului amiloid se observă depunere de aluminosilicaţi, deşi dimensiunea depunerii anormale de aluminiu în creierul bolnavilor cu demenţa Alzheimer este controversată. Proteina amiloidă din plăcile senile este aceeaşi cu cea depozitată la nivelul vaselor sanguine cerebrale, care se formează în angiopatia congofilă sau amiloidă. Această proteină, formată din 39–43 aminoacizi, tinde să alcătuiască fibrile insolubile datorate structurii secundare predominant β-plisate care conferă proprietăţi amiloide; este cunoscută ca β-amiloid, peptidul βA_4 sau proteina Aβ. El derivă dintr-o moleculă transmembranară mult mai lungă, formată din 770 de aminoacizi, proteina precursoare a amiloidului. β-Amiloidul poate fi depozitat ca plăci preamiloide fără formare de fibrile, care pot fi demonstrate prin imunomarcare specifică. Aceasta a condus la ipoteza că plăcile încep cu depunerea preamiloidului, progresând către un centru amiloid fibrilar, cu formarea ulterioară a unei coroane neuritice distrofice care este identificată ca placă senilă clasică. Acest model este confirmat de studiile necropsice în sindromul Down cu trisomie 21, în care depunerea depozitelor de amiloid începe în adolescenţă. Totuşi, nu toate depozitele preamiloide urmează acest model; în cerebel, de exemplu, nu există plăci neuritice asociate. Plăcile senile sunt răspândite difuz în creier şi pot fi observate în toate straturile, dar sunt predominante în hipocamp şi în ariile asociative ale neocortexului. Angiopatia amiloidă în boala Alzheimer este variabilă, dar poate fi predominantă şi în unele situaţii este asociată cu hemoragie microscopică. În hemoragia cerebrală ereditară cu amiloidoză de tip olandez, degenerescenţele neurofibrilare şi plăcile neuritice lipsesc, dar angiopatia este predominantă şi determină hemoragii cerebrale recurente. Hemoragia corticală semnificativă clinic este rară în boala Alzheimer.

Reducerea numărului de neuroni este selectivă regional, neuronii piramidali mari ai cortexului cerebral şi neuronii nucleilor subcorticali, precum nucleul bazal al lui Meynert, fiind în mod particular vulnerabili; se consideră că celulele care conţin degenerescenţele neurofibrilare sunt acelea care mor. Modificările substanţei albe asociate pot fi legate de pierderile neuronale sau de efectele vasculare ale angiopatiei amiloide asociate. În general, modificările anatomopatologice sunt mai severe în cazurile cu debut precoce. Studiile post-mortem ale markerilor neuro-transmiţătorilor au relevat existenţa deficitelor care reflectă vulnerabilitatea selectivă a unor sisteme neuronale speciale. Predominant este deficitul colinergic care reflectă lezarea proiecţiei subcortico-corticale de la nucleul bazal al lui Meynert. Activitatea enzimei biosintetice colinergice, colinacetiltransferaza, este redusă, cu păstrarea relativă a receptorilor colinergici postsinaptici din clasa muscarinică. Totuşi, acesta nu este singurul sistem de proiecţie ascendentă implicat, fiind reduşi, de asemenea, 5-hidroxitriptamina (serotonina) şi, cu mai mică întindere, markerii noradrenergici. Neuronii piramidali ai reţelei corticale de asociere utilizează glutamatul ca tramsmiţător, care este mult mai

dificil de măsurat, el fiind şi parte componentă a suportului metabolic. Totuşi, măsurarea recaptării glutamatului relevă că acest sistem este în mod particular vulnerabil, mai mult chiar decât transmiţătorul inhibitor cortical, acidul gamaaminobutiric (GABA). O varietate de neuropeptide corticale coexistente, precum somatostatina, este, de asemenea, redusă cantitativ. Modificările markerilor neurotransmiterii în această afecţiune par a fi mai degrabă consecinţa reducerii numărului celulelor sau a disfuncţiei precoce, decât o anomalie primară. Fără îndoială, ele prezintă importanţă în stabilirea strategiilor tratamentului simptomatic bazat pe substituţia neuro-transmiţătorilor.

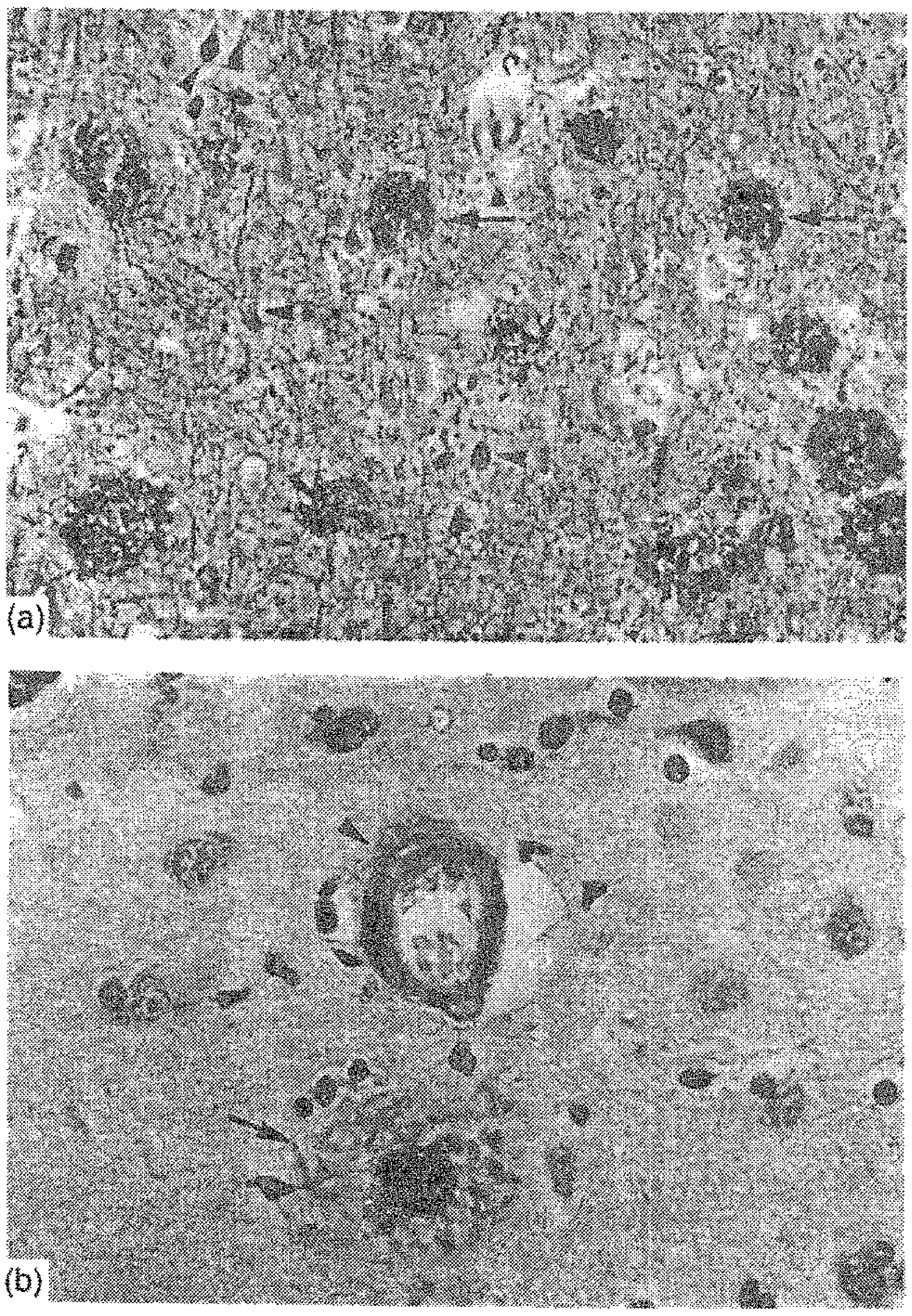


Fig. 7.1. *a* - Degenerescenţe neurofibrilare (vârfurile de săgeţi) şi plăci senile (săgeţi) în boala Alzheimer. Coloraţiei Bielschowsky modificată x300 (prin amabilitatea prof. P. Lantos, Institutul de Psihiatrie); *b* - Depunere de peptid βA_4 într-o placă senilă (săgeată) şi în peretele unui vas sanguin (vârful de săgeată) în boala Alzheimer. Imunocitochimie: metoda ABC x800 (Anticorpi anti βA_4 oferiţi prin amabilitate de prof. B.H. Anderson, Institutul de Psihiatrie).

Fiziopatologie

Cercetări recente asupra bolii Alzheimer familiale au oferit date privind posibilele mecanisme fiziopatologice. La subiecţii cu boală Alzheimer familială diagnosticată histologic au fost raportate la nivelul genei PPA trei mutaţii diferite într-un singur punct şi o dublă mutaţie. (fig. 7.2). Aceste cazuri sunt foarte rare, dar întrucât caracteristicile histologice şi clinice par a fi identice, explicaţii ale patologiei moleculare pot fi extrapolate la cazurile sporadice. Mutaţii ale genei APP concentrează atenţia asupra depunerii de β-amiloid ca element esenţial. Proteina precursoare a amiloidului este metabolizată normal pe o cale endosomal-lizozomală care poate elibera fragmente de Aβ adiacent suprafeţei celulare. Proteina Aβ solubilă poate fi, de asemenea, generată ca un produs aparent normal al metabolismului proteinei precursoare a amiloidului, deşi rolul său fiziologic nu este cunoscut. Există probe că molecula este toxică, mai ales dacă se prezintă sub forma fibrilară agregată a β-amiloidului decât sub forma solubilă. Toxicitatea poate determina tulburarea homeostaziei calciului şi creşterea toxicităţii glutamatului care pot explica formarea degenerescenţelor neuro-fibrilare pentru că hiperfosforilarea *tau* este calciu-dependentă. Ipoteza amiloidă ar putea explica mutaţia rară a PPA în boala Alzheimer familială şi, de asemenea, sindromul Down cu trisomie 21 în care există o extracopie a genei PPA. Traumatismul cerebral, factor de risc în boala Alzheimer, determină exagerarea acţiunii PPA şi, teoretic, poate iniţia o cascadă a modificărilor amiloid-dependente în boala Alzheimer. Totuşi, în ce măsură ipoteza amiloidă ar putea explica alte pedigree-uri ale bolii Alzheimer, familiale, multe din ele fiind legate de cromozomul 14, sau cele mai frecvente cazuri de boală sporadică, este departe de de a fi lămurită. Asocierea debutului tardiv al bolii cu genotipul apolipoproteină E_4 a fost legată de interacţiunea atât cu amiloidul, cât şi cu proteina *tau*.

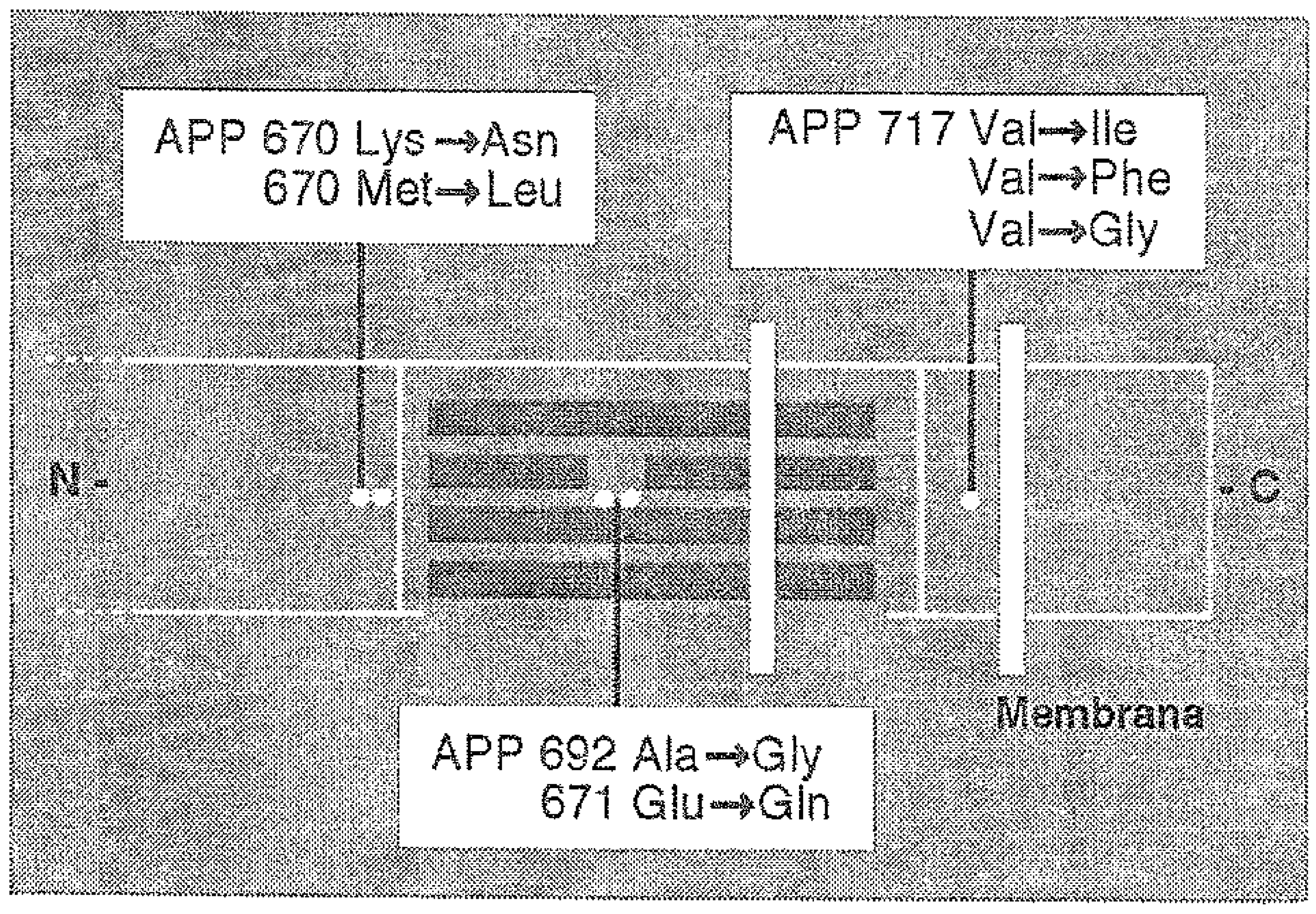


Fig. 7.2. Ideograma moleculei proteinei precursoare a amiloidului, prezentând situsuri ale mutaţiei asociate cu boală Alzheimer familială. Zonele înnegrite indică regiunea Aβ.

Simptome şi semne

Tulburarea funcţiilor corticale superioare domină tabloul clinic iar tipul deficitelor reflectă localizarea leziunilor histopatologice în special în hipocamp, lobul temporal şi ariile de asociere neocorticale. Afectarea memoriei este o caracteristică predominantă şi timpurie, mai ales a memoriei episodice, cu relativa păstrare în evoluţia bolii a memoriei de scurtă durată apreciată prin testul memoriei numerice. Există sugestii conform cărora memoria îndepărtată poate fi relativ păstrată. Limbajul este frecvent afectat, cu unele dificultăţi în găsirea cuvintelor şi a înţelegerii, dar repetarea este, de obicei, neafectată în fazele

incipiente ale bolii, amintind de afazia senzorială transcorticală. Deşi mulţi pacienţi au o vorbire fluentă, unii pot prezenta o dificultate precoce a fluenţei verbale. Dificultăţile vizuo-spaţiale şi afectarea memoriei topografice sunt frecvent precoce şi pacienţii se rătăcesc dacă sunt scoşi din ambientul lor. La unii pacienţi, apraxia de îmbrăcare este deficitul predominant şi, la alţii, pot surveni evidente dificultăţi dispraxice şi agnozice. Caracteristici ale suferinţei lobului frontal tind să se manifeste ulterior ca afectări cognitive mult mai generalizate. Relativa păstrare a vocabularului poate permite unor pacienţi să menţină contactul social pentru o perioadă considerabilă, dar chestionarul mai amănunţit relevă afectarea cognitivă profundă. Autoevăluarea este adesea afectată şi, ocazional, o anosognozie marcată poate determina probleme privind autoîngrijirea şi simţul autocritic.

Problemele psihiatrice sunt frecvente şi mulţi pacienţi prezintă o depresie precoce în evoluţia bolii, astfel încât pseudodemenţa depresivă este un diagnostic diferenţial dificil în demenţa Alzheimer precoce. Iluziile survin la aproximativ 15% dintre pacienţi şi pot constitui o dificultate considerabilă pentru aparţinători. Halucinaţiile prezintă o frecvenţă similară şi sunt de obicei vizuale: frecvent, cei ce îngrijesc bolnavii interpretează defectuos erorile perceptuale ale pacientului ca halucinaţii. Pe măsura progresiei bolii, limbajul se reduce şi pacientul devine total dependent. Crizele epileptice apar târziu în evoluţia bolii iar miocloniile pot fi predominante la unii pacienţi. Incontinenţa este rară până în fazele tardive, în contrast cu demenţa de lob frontal. Moartea este, de obicei, datorată bronhopneumoniei şi media latenţei de la stabilirea diagnosticului la deces este de aproximativ 7–10 ani, dar variabilitatea în istoria naturală a bolii este considerabilă.

Examenul clinic este normal la debutul bolii, cu excepţia perturbării funcţiei corticale superioare. Tonusul muscular crescut este observat pe măsura progresiei bolii şi este, de obicei, de tip elastic, dar unii pacienţi prezintă caractere extrapiramidale cu semnul "roţii dinţate". Reflexele primitive ca sucţiunea, apucarea, apucarea forţată tind să apară tardiv, în contrast cu apariţia precoce a acestora în demenţa de lob frontal. Semnele piramidale şi tulburările de mers sunt rar observate.

Pe criterii clinice au fost recunoscute mai multe subtipuri de boală Alzheimer. Deosebirea iniţială între boala Alzheimer presenilă şi demenţa senilă de tip Alzheimer este astăzi privită ca artificială, dar fără îndoială că există deosebiri asociate cu vârsta. Astfel, deficitele neurochimice sunt mai mari cu cât debutul este mai precoce dar aceasta poate să reflecte un efect prag, la care, în creierul tânăr, este necesară existenţa mai multor deficite severe înainte ca demenţa să poată apărea. Boala Alzheimer familială pare să fie mai precoce, dar acest fapt se poate datora cercetătorilor care au avut atenţia fixată de timpuriu pe membrii unor familii afectate. Mioclonusul tinde să fie predominant în boala Alzheimer familială şi în cadrul acestui grup există dovezi de heterogenitate clinică şi neuropatologică care pot reflecta heterogenitate alelică şi genetică. Astfel, în cadrul grupului cu mutaţie a PPA, există patru mutaţii asociate cu boala Alzheimer şi două cu angiopatia congofilă. Există heterogenitate genetică, cu un grup substanţial de boală Alzheimer familială precoce legată de markeri pe cromozomul 14. Boala Alzheimer familială cu debut tardiv nu prezintă legături nici cu PPA şi nici cu cromozomul 14, dar prezintă asociere cu apoproteine de genotip E_4.

Unii bolnavi cu demenţă Alzheimer prezintă caractere extrapiramidale precoce şi pregnante cu rigiditate în "roată dinţată", bradikinezie şi tulburări de mers evidente. Această formă se suprapune probabil pe demenţa cu corpi Lewy difuzi şi o asociere de plăci, degenerescenţe fibrilare şi corpi Lewy corticali poate fi observată la autopsie. Debutul cu deficite focale poate fi în unele cazuri evident; cel mai frecvent se observă disfazie, dar unii pacienţi au hemipareze şi/sau tulburări de sensibilitate de tip cortical unilaterale severe. Au fost raportate cazuri de boala Alzheimer confirmate histologic cu tulburări cerebeloase evidente şi elemente piramidale apărute precoce.

Investigaţii

Nu există teste diagnostice specifice pentru boala Alzheimer. Criteriile clinice standardizate ale Institutului Naţional pentru Afecţiuni Neurologice şi Comunicative şi ale Asociaţiei pentru boala Alzheimer şi Afecţiuni Asociate dovedesc aproximativ 70% acurateţe, ceva mai mare în studiile de cercetare. Testarea neuropsihologică este importantă pentru a stabili extinderea şi tipul deficitului şi pentru a ajuta la excluderea pseudodemenţei depresive. Testele sanguine de rutină şi examenul LCR sunt normale. EEG evidenţiază bradiritmie difuză precoce, în contrast cu demenţa lobului frontal şi boala Pick în care traseele tind să fie normale. Neuroimagistica este esenţială pentru a exclude alte cauze, precum procese înlocuitoare de spaţiu sau hidrocefalia. CT este adecvată pentru aceasta şi evidenţiază frecvent atrofie corticală, dar RMN poate evidenţia atrofii regionale circumscrise implicând hipocampul şi lobul temporal; la pacientul vârstnic se observă frecvent modificări ischemice ale substanţei albe. Investigaţia imagistică funcţională cantitativă pentru a demonstra metabolismul regional utilizând tomografie cu emisie de pozitroni (PET), fie cu oxigen-15 fie cu fluorodezoxiglucoză indică un model caracteristic al hipometabolismului biparietal şi bitemporal posterior. Deşi necantitativ, un model similar al hipometabolismului biparietal şi bitemporal posterior poate fi demonstrat prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni (SPECT). Biopsia cerebrală clarifică diagnosticul în majoritatea cazurilor, dar nu este indicată în absenţa luării în consideraţie a posibilităţii diagnostice ale unor afecţiuni tratabile , ca vasculita cerebrală.

Tratamentul şi atitudinea medicală

Nu există tratament specific pentru a opri procesul evolutiv al bolii. Strategiile de substituţie a neurotransmiţătorilor s-au dezvoltat, fiind concentrate asupra deficitului colinergic. Anticolines-terazicele s-au dovedit eficace în trialurile de cercetare şi tetrahidroaminoacridina (Tacrin) a fost validată în S.U.A. şi în unele ţări europene. Tratamentul simptomatic este important şi include controlul stărilor depresive, agitaţiei şi halucinaţiilor supărătoare. Doze mici de neuroleptice pot fi benefice, dar pot determina exacerbarea severă a tulburărilor extrapiramidale la pacienţi cu boala cu corpi Lewy coexistentă. Menţinerea unor stări generale şi de igienă bune este importantă întrucât afecţiuni ca infecţiile intercurente sau insuficienţa cardiacă pot determina deteriorarea statusului cognitiv; acesta poate fi alterat şi de alcool sau de alte medicamente. Strategii simple de orientare a bolnavilor, ca marcarea vizibilă a camerelor, pot fi de ajutor. Explicaţiile şi prognosticul sunt utile pentru familie, chiar dacă diagnosticul precis este dificil în stadiile precoce şi deseori trebuie oferit contactul cu asociaţiile de nursing. Pacienţii sunt obligaţi să informeze poliţia rutieră despre starea de sănătate, deciziile privind şofatul variind de la un pacient la altul. Când este cazul, reglementările legale ale afacerilor sau ale problemelor financiare ale bolnavului trebuie făcute din timp.

Bibliografie

Burns, A. and Levy, R. (1992), *Clinical diversity in late-onset Alzheimer's disease, Maudsley Monographs* 34, Oxford University Press.

Citron M. et al. (1992), *Mutation of the β-amyloid precusor protein in familial Alzheimer's disease increases β-protein production.* În: *Nature* 360, 672-4.

Citron, E.H. et al. (1993). *Apolipoprotein E_4 gene dose affects the risk of Alzheimer's disease in late onset families.* În: *Science* 261, 921-3.

Goate, A. et al. (1991). *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease.* În: *Nature* 349, 704-6.

Goedert, M., Wischik, C.M., Crowther, R.A., Walker, J.E., and Klug, A. (1988). *Cloningand sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of the Alzheimer's disease: identification of the microtubule-associeted protein tau.* În: *Proceedings of the National Academy of the Sciences USA* 85, 4051-5.

Hansen, L., et al. (1990). *The Lewy body variant of Alzeimer's disease: a clinical and pathologic entity.* În: Neurology 40, 1-8.

Hardy, J. and Higgins, G.A. (1992). *Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypotensis.* În: *Science* 256, 184-5.

Kang J. et al. (1987). *The precursor of the Alzheimer disease amyloid A_4 protein resembles a cell-surface.* În: *Nature* 325, 733-6.

Khachaturian, Z.S (1985). *Diagnosis of Alzheimer's disease.* În: *Archives of Neurology* 42, 1097-105.

Knapp, M.J. et al. (1994). *A 30-week randomised controlled trial of highdose tacrine in patients with Alzheimer's disease.* În: *Journal of the American Medical Association* 271, 985-91.

McKhann, G., Drachman, D. , Folstein, M., Katzman, R., Price, D. and Stadlan, E. (1984). *Clnical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS/ADRDA workgroup under the auspices of the Dept. of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease.* În: *Neurology* 34, 939-44.

Mayer, R.J., Landon, M., Laszlo, L, Lennox, G. and Lowe, J. (1992). *Protein processing in lysosomes: the new therapeutic target in neurodegenerative disease.* În: *Lancet* 340, 156.

Murphy, M. (1992). *The molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: clinical prospects.* În: *Lancet* 340, 1512-15.

Rossor, M.N. (1992). *Familial Alzheimer's disease.* În: *Unusual dementias.* (ed. M.N. Rossor), pp. 517-34, Balliere Tindall, London.

Schellenberg, G.D. et al. (1992). *Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14.* În: *Science* 258, 668-71.

Whitehouse, P.J. (ed.) (1993). *Dementia*, F.A. Davis, Philadelphia.

7.3. Boala Pick (atrofia lobară focală)

J.R. Hodges

(Traducerea: Inimioara Cojocaru şi Virgil Apostol)

Istoric şi definiţie

În 1892, Arnold Pick a prezentat cazul unui bărbat de 71 de ani cu deteriorare mentală progresivă şi afazie neobişnuit de severă care la necropsie avea atrofie marcată a girilor lobului temporal stâng. Pick a atras astfel atenţia asupra faptului că atrofia cerebrală progresivă poate determina simptome focale (de exemplu afazia). În lucrările următoare, el a descris alţi pacienţi cu atrofie a lobului temporal şi/sau frontal, subliniind tulburările progresive de limbaj şi tulburările de comportament asociate acestor modificări.

Câţiva ani mai târziu, în 1910, Alzheimer a recunoscut histologic la pacienţii cu atrofie lobară focală leziuni distincte de acelea găsite în forma de degenerare cerebrală asociată mai târziu cu numele său. Alzheimer a descris în asemenea cazuri atât incluziile intracitoplasmatice argirofile (corpii Pick) cât şi neuronii balonizaţi coloraţi difuz (celulele Pick). Aceste modificări caracteristice nu sunt observate la toţi pacienţii cu atrofie lobară, ceea ce a condus la confuzii importante în literatură privind utilizarea denumirii de "boală Pick". Unii autori au rezervat diagnosticul pentru cazurile cu celulele Pick şi/sau corpi Pick; alţii au inclus pacienţii cu atrofie lobară chiar dacă aceste leziuni anatomopatologice specifice lipseau. Întrucât nu este evident că pacienţii cu sau fără modificări histologice diferă clinic, neurologic sau radiologic, am definit boala Pick ca un sindrom clinic caracterizat prin asocierea a (1) disfuncţiei progresive a lobilor temporal şi /sau frontal pe plan clinic şi (2) confirmarea radiologică sau anatomopatologică a atrofiei lobare.

Există, de aceea, două variante principale ale bolii Pick (sau atrofia lobară focală) care reflectă regiunea cerebrală predominant implicată; prima, cunoscută ca demenţa de tip frontal, este mai bine cunoscută. Celălalt sindrom clinic al afaziei progresive asociate cu atrofia de lob temporal stâng este mai puţin recunoscut pe scară largă.

Epidemiologie

Prevalenţa reală a bolii Pick în comunitate nu a fost stabilită. Este evident mai puţin frecventă decât boala Alzheimer, dar studii recente au evidenţiat că nu este atât se rară pe cât s-a presupus. Estimările raportului dintre boala Pick şi boala Alzheimer, derivate din observatiile clinico-anatomopatologice spitaliceşti, variază de la 1:5 la 1:20. Boala Pick afectează pacienţii mai tineri în comparaţie cu boala Alzheimer. Vârsta maximă a debutului este de 65 ani. În majoritatea seriilor, bărbaţii şi femeile sunt egal reprezentaţi. Au fost raportate cazuri izolate cu debut la 20 ani. Deşi există familii bine analizate în care boala Pick este ereditară, cu un tip autosomal dominant de ereditate, în general aspectul genetic a fost exagerat; cel puţin trei sferturi din cazuri sunt sporadice.

Anatomie patologică

Macroscopic, caracteristica bolii Pick este evidenta limitare topografică a atrofiei corticale. În cazurile sever afectate, regiunile frontotemporale apar profund atrofiate, având giri subţiri cu sulcusuri lărgite şi adânci. În aproximativ o jumătate din cazuri există atrofie frontotemporală; într-un sfert predomină atrofia lobului frontal, iar în celălalt sfert atrofia lobului temporal (în special regiunea anterioară). Atrofia este deseori asimetrică şi cel mai frecvent afectează emisfera stângă.

Microscopic există o reducere masivă neuronală în regiunile atrofice, cu glioză corticală şi subcorticală. Corpii Pick , incluzii intracitoplasmatice argirofile constând din acumularea filamentelor nelegate de membrană într-o matrice granulovacuolară neregulată, sunt observaţi la aproximativ 20% din cazuri. Celulele Pick, neuroni globulari balonizaţi, sunt găsiţi în aproximativ jumătate din cazuri.

Au fost efectuate numeroase încercări pentru a subîmpărţi cazurile conform caracteristicilor histologice ca, de exemplu, în cele cu şi fără incluzii. În general, există o relaţie strânsă între caracteristicile clinice şi regiunea afectată, dar observaţiile histologice exacte au puţine legături cu fenomenele clinice.

Reducerea masivă a markerilor colinergici (acetil-colinesteraza şi colinacetilesteraza) observate la nivelul cortexului în boala Alzheimer nu este prezentă, dar au fost raportate modificări ale markerilor serotoninergici pre- şi postsinaptici.

Caracteristicile clinice

Pot fi identificate două tipuri clinice principale, care oglindesc topografia modificărilor anatomopatologice neurologice, dar caracteristicile amândurora pot coexista frecvent.

Demenţa de tip frontal

Pacienţii cu atrofie a lobului frontal prezintă modificări ale personalităţii şi comportamentului, constând în afectarea judecăţii, lipsa iniţiativei, dificultăţi în planificare. Frecvent există indiferenţă faţă de responsabilităţile casnice şi ocupaţionale şi neglijenţă în înfăţişare. Atitudinea socială se poate deteriora. Pot fi, de asemenea, observate un facies glumeţ, calambururi neadecvate sau comportament hipomaniacal. Mulţi pacienţi sunt neliniştiţi. Comportamentul obsesiv-compulsiv este foarte frecvent; rar pot fi observate iluzii şi halucinaţii. Mulţi pacienţi cu disfuncţie frontală pot fi consideraţi ca având o boală psihică funcţională, întrucât, în pofida modificărilor comportamentale mari, în stadiile precoce alte aspecte cognitive sunt tipic conservate. Ei obţin în mod aproape constant scoruri normale la bateriile de teste mentale simple ca Mini Mental-State Examination (vezi subcap. 7.1).

Tulburările de limbaj sunt observate precoce dar sunt subtile; la mulţi pacienţi cu demenţă de tip frontal ele constau în vorbire banală, fără conţinut, redusă cantitativ. Aspectele articulare şi gramaticale ale limbajului sunt în mod particular păstrate. Afectarea denumirii (anomia) este frecvent prezentă, dar repetarea este normală. Mulţi pacienţi prezintă ecolalie spontană (o tendinţă de a repeta ultimul/ultimele cuvinte/silabe ale examinatorului). În ultima fază apare mutismul.

Memoria este relativ conservată în stadiile precoce, dar este afectată ulterior când boala avansează. Funcţiile motorie, senzorială şi reflexă rămân normale. Unii pacienţi dezvoltă sindroame extrapiramidale cu akinezie şi rigiditate. Mioclonusul şi epilepsia sunt rare.

Afazia progresivă

Principala manifestare a afectării lobului temporal în boala Pick este sindromul afazic cu vocabular redus şi tulburări severe ale probei denumirii obiectelor cu erori semantice, precum: scaun în loc de fotoliu, sau câine în loc de leu. Anomia progresivă la aceşti pacienţi nu este un simplu deficit lingvistic sau de exprimare a cuvintelor, ci reflectă pierderea fundamentală a memoriei semantice (sau de cunoaştere). Afectarea memoriei semantice poate fi uneori atât de profundă încât pacienţii nu pot recunoaşte obiecte uzuale sau animale, o situaţie cunoscută ca agnozie asociativă. Acest sindrom clinic al pierderii progresive a memoriei semantice a fost denumit "demenţă semantică". Memoria semantică este termenul aplicat componentei memoriei de lungă durată care conservă cunoştinţele noastre despre lucruri şi interferenţa dintre ele şi faptele generale, precum şi cuvintele şi semnificaţia lor. În contrast, alte aspecte ale limbajului competent sunt de obicei evident conservate, fluxul vorbirii rămâne fluent, corect gramatical şi bine articulat. Spre deosebire de pacienţii cu boala Alzheimer, aceşti pacienţi prezintă, cel puţin în stadiile precoce, memorie de scurtă durată (episodică) relativ bună, abilităţi aritmetice şi capacităţi vizuo-spaţiale.

O formă diferită de afazie primară progresivă a fost recent distinsă de Mesulam, care a descris pacienţi cu pierderea treptată a abilităţilor expresive la care aspectele fonematice şi gramaticale sunt afectate selectiv, determinând limbaj nefluent, distorsionat, agramat şi sărac articulat cu multiple erori parafazice fonemice (sotă pentru soră, sreion pentru creion). În contrast cu cazurile descrise anterior, înţelegerea cuvintelor şi recunoaşterea obiectelor sunt păstrate. Aceşti pacienţi cu afazie nonfluentă evoluează lent către o stare de mutism complet. Ei prezintă atrofie selectivă a ariei perisilviene a limbajului din emisfera dominantă şi modificări histologice variabile la necropsie.

Pacienţii cu afectare severă a lobului temporal pot prezenta sindrom Klüver-Bucy, care constă în placiditate emoţională, o tendinţă pronunţată de a duce lucrurile la gură (hiperoralitate), explorarea continuă a mediului, hipersexualitate sau orientare sexuală modificată şi schimbare a obiceiurilor alimentare cu bulimie. Sindromul, care este determinat de leziuni ale amigdalei, a fost descris iniţial la maimuţe după lobectomie temporală anterioară bilaterală. Un sindrom similar este observat la persoane cu leziuni bilaterale extensive ale lobului temporal determinate de o varietate de cauze, incluzând encefalita cu herpes simplex, traumatisme şi boala Pick.

Prognostic şi atitudine medicală

Durata evoluţiei este variabilă. Unii pacienţi se degradează foarte rapid, ajungând la o stare de demenţă avansată în cursul unui an de la debut, alţii evoluează foarte lent. Durata medie a bolii este de 5–10 ani. Actualmente nu există tratament specific.

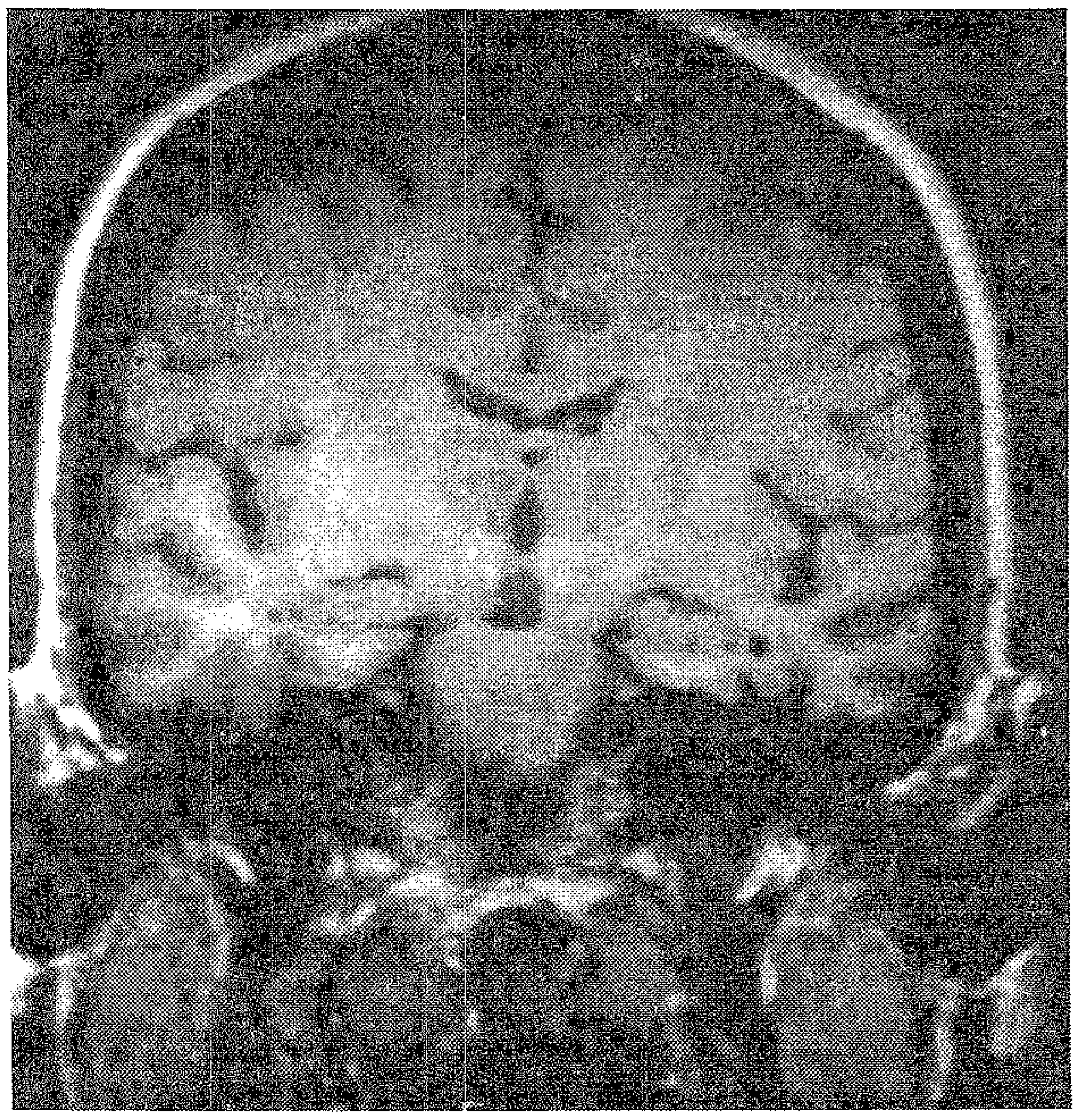


Fig. 7.3. RMN ponderată în T_1 în plan coronal la un pacient cu afectare progresivă a memoriei semantice având un sindrom afazic fluent. A se nota atrofia selectivă a lobului temporal stâng.

Tabelul 7.8. **Diagnosticul diferențial al bolii Pick și al bolii Alzheimer**

	Boala Pick	Boala Alzheimer
Vârsta debutului	45–65	De obicei >65
Trăsăturile clinice	Modificări de tip frontal	Modificările de tip frontal sunt tardive
	Tulburări de personalitate	
	Absența planificării, a organizării etc	
	Comportament antisocial	
	Comportament obsesiv-compulsiv	
	Producție verbală redusă	
	Modificări de tip temporal	
	Afazie fluentă progresivă (demență semantică)	Rar cu aspect sever
	Sindrom Klüver-Bucy	Foarte rar
Memorie	Păstrata până târziu	Afectată sever de la debut
Abilități vizuo-spațioperceptuale	Păstrate până târziu	Afectate precoce în evoluție
Baterii de teste mentale (de exemplu MMSE)	Frecvent normale	Scor afectat
Imagerie: CT-scan sau RMN	Atrofie de lob frontal/temporal	Atrofie cerebrală generală
Hipoperfuzie SPECT sau PET	Frontală sau temporală	Temporo-parietală bilaterală

Prescurtări: MMSE - mini-mental state examination; CT - tomografie computerizată; RMN - rezonanță magnetică nucleară; SPECT - tomografie computerizată cu emisie de fotoni, PET - tomografie cu emisie de pozitroni.

Evaluare

Diagnosticul bolii Pick (atrofie lobară focală) este bazat pe asocierea evaluării clinice, neuropsihologice și neuroimagistice. Tabelul 7.1 compară caracteristicile bolii Pick cu ale bolii Alzheimer.

Tipul deficitelor neuropsihologice va depinde de topografia predominant frontală sau temporală. În cazurile precoce implicând lobii frontali, intelectul general va fi normal. Astfel, testele de memorie și de funcție vizuo-spațială pot să nu evidențieze anomalii semnificative. Din contră, testele utilizate la evaluarea specifică a lobilor frontali (de exemplu, rezolvarea problemelor, mobilitatea gândirii) vor evidenția o afectare marcată. O dată cu progresia bolii, capacitatea intelectuală se deteriorează simultan cu memoria, dar funcțiile vizuospațiale sunt normale, chiar până târziu in evoluția bolii.

În cazurile cu afectare a lobului temporal survine declinul selectiv în aspectele semantice (semnificația și utilizarea cuvântului). Acesta este mai evident la testele de denumire, de înțelegere a cuvintelor (cu indicarea imaginii obiectelor denumite) și din categoria fluenței (în care i se cere subiectului să dea într-un minut cât mai multe exemple dintr-o categorie definită, de exemplu animale). Ca și în cazurile cu leziuni frontale, performanțele la testele dependente de ariile parietale și occipitale, ca abilitățile vizuo-spațiale și perceptuale, rămân normale până târziu în evoluția bolii.

Progresul cel mai semnificativ în diagnosticul premorbid s-a datorat imagisticii funcționale a creierului. Opus deficitului caracteristic al fluxului sanguin cerebral și al metabolismului la nivel temporo-parietal bilateral, observat în boala Alzheimer precoce, în boala Pick există o reducere focală a perfuziei frontale și/sau temporale evidențiată la SPECT sau PET.

Examenul CT poate evidenția atrofia lobului frontal, dar lobii temporali sunt incomplet vizualizați prin CT convențională din cauza orientării scanării și artefactelor determinate de stâncile temporale. RMN, în special pe secțiunile coronale, poate demonstra o atrofie focală marcată a lobului temporal, ca cea ilustrată în fig. 7.3.

Bibliografie

Corsellis, J.A.N. (1976). *Ageing and the dementias.* În: *Greenfield's neuropathology* (eds. W Blackwood and J.A.N. Cornellis), pp. 796-848. Year Book Medical Publishers, Chicago.

Cummings, J.L. (1991). *Pick's disease.* În: *Clinical neurology* (ed. M. Swash and J. Oxbury). Churchill Livingstone, Edinburgh.

Gustafson, L. (1987). *Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type.II. Clinical picture and differential diagnosis.* În: *Archives of Gerontology and Geriatrics 6*, 209-23.

Hodges, J.R. (1993). *Pick's disease.* În: *Dementia*, (ed. A. Burns and R. Levy), pp 739-52. Chapman and Hall, London.

Hodges, J.R., Patterson, K., Oxbury, S. and Funnell, E. (1992). *Semantic dementia; progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy.* În: *Brain* 115, 1783-806.

Knopman, D.S. et al. (1989). *The spectrum of imaging and neuropsychological findings in Pick's disease.* În: *Neurology* 39, 362-8.

Mesulam, M.M. (1982). *Slowly progressive aphasia without dementia.* În: *Annals of Neurology* 11, 592-8.

Miller, B.I. et al. (1991). *Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics.* În: *Neurology* 41, 1374-82

Neary, D., Snowden, J.S., Northern, B. and Goulding, P. (1988). *Dementia of frontal lobe type.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 51, 353-61.

Orrell, M.W. and Sahakian, B. (1991). *Dementia of frontal lobe type.* În: *Psychological Medicine* 21, 553-6.

Pick, A. (1892). *Uber die Bezienhungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie.* În: *Prager Medicinische Wochenschrift* 17, 165-7. Introduced and translated by D. Girling and G.E. Berrios, History of Psychiatry, in press.

Poeck, K. and Luzzatti, C. (1988). *Slowly progressive aphasia in three patiens: the problem of the accompanying neuropsychological deficit.* În: *Brain* 111, 151-68.

Sparks, D.L. and Markesbery, W.R. (1991). *Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease.* În: *Archives of Neurology* 48, 796-9.

Tissot, R., Constantinidis, J. and Richard, J. (1985). *Pick's disease.* În: *Handbook of clinical neurology*, Vol. 2, (ed. J.A.M. Frederiks), pp. 233-46. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

Weintraub, S., Rubin, N.P. and Mesulam, M.M. (1990). *Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile and language features.* În: Archives of Neurology 47, 1329-35.

7.4. Afecțiuni prionice

J. COLLINGE
(*Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol*)

Bolile prionice sunt entități neurodegenerative care afectează atât oamenii, cât și animalele și care au fost cunoscute sub denumirile de encefalopatii spongiforme, afecțiuni cu virus lent sau demențe transmisibile. Boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker și boala kuru sunt afecțiuni recunoscute de mult la om. Aceste boli sunt transmibile la animalele de experiență prin inoculare și sunt, de asemenea, transmise în cazul formelor familiale ale bolilor prionice umane într-un mod autosomal dominant. Bolile prionice sunt biologic unice în această privință (transmisia prin inoculare coexistând cu transmisia genetică de tip mendelian). Timp de mai mulți ani encefalopatiile spongiforme au reprezentat un domeniu intens și controversat de cercetare datorită proprietăților unice ale agentului transmisibil denumit prion. Nevoia pentru înțelegerea mai bună a acestor boli umane rare a fost accentuată de epidemia unei boli prionice la vite în Marea Britanie (encefalopatia spongiformă bovină) cu amenințare potențială a sănătății omului.

Etiologie

Cadrul istoric

Prima entitate recunoscută a acestui grup a fost boala scrapie, care apare natural la oi și la capre, cunoscută în Marea Britanie de peste 200 ani. În 1936 s-a demonstrat că este transmisibilă la oi prin inoculare experimentală, după perioade de incubație lungi. S-a presupus că agentul cauzal poate fi un tip de virus și Sigurdsson a introdus, în 1954, termenul de infecție cu virus lent. În anii 1950, de mare interes a fost observarea epidemiei unei boli neurodegenerative, kuru, caracterizată în principal prin ataxie progresivă la grupul etnic Fore al Insulelor de Est din Papua Noua Guinee. Cercetările ulterioare au sugerat că boala kuru era transmisă prin ritual endocanibalic. În 1959, Hadlow a atras atenția asupra asemănărilor dintre bolile kuru și scrapie din punct de vedere anatomopatologic, clinic și epidemiologic. Un eveniment fundamental în acest domeniu a fost demonstrarea ulterioară a transmiterii, prin inoculare intracerebrală cu omogenate pe creier, a bolii kuru la cimpazei, în 1966, de către Gajdusek și colaboratorii,. Acest fapt a determinat apariția conceptului de "demență transmisibilă". Boala Creutzfeldt-Jakob a fost o denumire introdusă, în 1922, de Spielmeyer pornind de la primele cazuri raportate de Creutzfeldt și Jakob și a fost utilizată în anii următori pentru a descrie o categorie de situații neurodegenerative, multe dintre care azi nu ar mai îndeplini criteriile diagnostice actuale pentru această boală. Noile criterii de transmisibilitate permit redefinirea criteriilor de diagnostic pentru boala Creutzfeldt-Jakob.

Afecțiunile prionice animale sau umane prezintă caracteristici histopatologice comune. Clasica triadă: vacuolizări spongiforme afectând orice regiune a substanței cenușii cerebrale, pierderea neuronală și proliferarea astrocitară poate fi asociată cu plăci amiloide. Ca rezultat al vacuolizării spongiforme, aceste boli au devenit cunoscute și sub denumirea de encefalopatii spongiforme. Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker a fost transmis la animalele de experiență în 1981.

Boala Creutzfeldt-Jacob apare în principal ca boală sporadică, deși 15% din cazuri apar în context familial. Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker este de obicei familial. Studiile epidemiologice extinse în anii 1970–1980 au confirmat distribuția aparent întâmplătoare a cazurilor de boală Creutzfeldt-Jakob (cu excepția a trei nuclee etnogeografice care vor fi discutate mai târziu), cu o incidență a cazurilor de 0,4–1/1 milion/an. Nu există vreo dovadă că incidența bolii Creutzfeldt-Jakob a fost legată de prevalența locală a bolii scrapie, boala Creutzfeldt-Jakob având aceeași frecvență în țări în care boala scrapie nu s-a observat mai mulți ani și, de asemenea, nu au fost mai multe cazuri de boală Creutzfeldt-Jakob la cei expuși profesional la boala scrapie. Nu există o dovadă epidemiologică că boala Creutzfeldt-Jakob este determinată de expunerea în mediu cu material infecțios, cu excepția unor rare cazuri iatrogene (prezentate în continuare).

Natura prionilor

Natura agentului transmisibil în aceste boli a fost timp de mulți ani subiect aprins al dezbaterilor științifice. Presupunerea inițială că agentul trebuie să fie o formă de virus a fost respinsă atât de imposibilitatea demonstrării directe a unui astfel de virus (sau a unui răspuns imun la acesta) cât și prin evidența că agentul transmisibil a demonstrat rezistență marcată la tratamentul scontat să inactiveze acizii nucleici (ca radiațiile UV sau tratamentul cu nucleaze). Asemenea observații i-au determinat pe Alper și colaboratori să sugereze, în 1966, că agentul transmisibil poate fi lipsit de acizi nucleici. Pattison și, de asemenea, Griffith au sugerat, în 1967, că agentul transmisibil ar fi o proteină. Îmbogățirea progresivă a omogenatelor de creier din punctul de vedere al infectivității a condus la izolarea unei sialoglicoproteine proteazo-rezistente, desemnate ca proteină prionică (PrP) de către Prusiner și colaboratori în 1982. Această proteină a fost considerată a fi constituentul major al fracțiunii infecțioase și a fost găsită acumulată la nivelul creierelor afectate formând uneori depozite amiloide. Termenul de prion (provenit de la denumirea de particule infecțioase proteinacee*) a fost propus de Prusiner, în 1982, pentru a deosebi agentul patogen infecțios de viruși sau viroizi. Prionii au fost definiți ca "particule infecțioase proteinacee mici care rezistă inactivării prin proceduri care modifică acizii nucleici".

Proteina prionică proteazo-rezistentă extrasă din creierele afectate are greutatea moleculară de 27–30 kDa și a devenit cunoscută ca proteina prionică 27–30. În timp, proteina prionică s-a presupus a fi codificată de o genă din interiorul unui virus lent considerat a fi responsabil de această boală. În 1985 s-a demonstrat că proteina prionică este de fapt codificată de o genă cromozomială cu o copie unică și deci codificată de gazdă. PrP27–30 este derivată dintr-o moleculă mai mare cu greutate moleculară 33–35 kDa, denumită PrP^{Sc} (adică izoforma scrapie a proteinei). Produsul normal al genei PrP este totuși proteazo-senzitiv și denumită PrP^{c} (adică izoforma celulară a proteinei). Nu există diferențe în secvența aminoacizilor între PrP^{Sc} și PrP^{c}. PrP^{Sc} este cunoscut că derivă din PrP^{c} prin unele procese posttranslaționale. Natura precisă a acestor modificări este în curs de elucidare.

* În limba engleză: proteinaceus infectious particle

Argumentele care susțin că agentul transmisibil poate fi o izoformă anormală a unei proteine codificate de gazdă s-au bazat pe inabilitatea cercetătorilor de a demonstra acizi nucleici copurificatori semnificativi, astfel de argumente rămânând evident controversate. Argumentul că prionul poate consta în principal (sau în totalitate) din PrP^{Sc} a fost recent dovedit (în 1989) printr-o serie de experimente remarcabile care au decurs din identificarea mutațiilor patogenice la nivelul genei PrP atât în boala Creutzfeldt-Jakob familială, cât și în sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Dat fiind că boala Creutzfeldt-Jakob familială și sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker au evidențiat un tip autosomal dominat al segregării bolii, PrP localizată pe brațul scurt al cromozomului 20 a fost o genă candidată evidentă. Demonstrarea inițială a înrudirii sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker cu o variantă aberanta a PrP a fost recent urmată de identificarea unei întregi familii de mutații PrP în formele ereditare ale acestor afecțiuni. Aceste mutații sunt observate la persoanele cu risc sau afectate din aceste familii, nu și la populația normală. Evidențe statistice solide au susținut ideea că acestea erau mutații patogenice. Prusiner și colaboratorii au fost capabili să demonstreze, în 1990, că o mutație analoagă cu cea identificată în sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker a produs neurodegenerare spontană la șoarecele transgenic, stabilind direct patogenitatea acestei variante ADN. Țesutul cerebral de la astfel de animale bolnave spontan pare să fie capabil să transmită boala la animale normale prin inoculare. Formele familiale ale acestor boli sunt afecțiuni autosomal dominante mendelian, în plus fiind transmisibile și pe orizontală la animalele de experiență prin inoculare. Aceste boli sunt, până acum, biologic unice în acest sens. O astfel de apreciere că mutațiile PrP produc neurodegenerări spontane la oameni care sunt apoi transmisibile prin inoculare (acest fenomen fiind modelat la șoarecele transgenic) argumentează sigur că PrP, sau mai degrabă o izoformă anormală a PrP, este componenta centrală a agentului infecțios.

Cum se poate atunci replica PrP^{Sc} și cum o boală transmisă vertical pe linie genetică poate fi în același timp infecțioasă? Cercetările recente pe șoarecele transgenic și cele genetice moleculare umane au susținut din plin un model bazat pe importanța unei interacțiuni directe între moleculele de PrP. Ideea este că PrP^{Sc} poate , prin dimerizare sau printr-o acțiune mai complexă asupra PrP^{C}, să acționeze ca un suport, în felul acesta catalizând conversia PrP^{C} la PrP^{Sc}. Insuficiența identificării diferențelor între PrP^{C} și PrP^{Sc}, cu privire la modificările posttranslaționale cunoscute, sugerează că diferența între cele două izoforme ale PrP poate fi conformațională (fig.7.4,*a*). De aceea, PrP^{Sc}, dacă este introdusă într-un primitor, declanșează o reacție în lanț de modificări conformaționale, PrP^{C} celulară fiind sechestrată în izoforma anormală și proteazo-rezistentă, care se acumulează și interferă cu funcția celulară. S-a sugerat apoi că efectul mutațiilor PrP este de a livra mutanta PrP^{C} nativ instabilă, astfel încât conversia la PrP^{Sc} să survină spontan într-un moment din cursul vieții individului, redeclanșând apoi reacția în lanț a conversiei ca mai sus (fig. 7.4,*b*). O dată procesul inițiat, țesutul cerebral de la astfel de cazuri ereditare poate apoi să transmită prin inoculare acest mecanism la un individ normal. Un astfel de model de boală, deși fără precedent, nu modifică principiile biologice fundamentale. PrP este produsă prin gena PrP gazdă în mod normal. Prionul nu necesită un genom independent; mai degrabă o replicare prionică se produce prin modificarea catalitică a PrP celulare. Deși un astfel de model de patogenie este nou, o situație foarte apropiată a fost descrisă cu privire la proteina supresoare tumorală p53. Mutațiile în p53 pot avea ca rezultat p53 cu conformație anormală și inactivă biologic (nesupresoare). S-a demonstrat că cotranslația unei p53 mutante de tip sălbatic duce la apariția de proteină de tip sălbatic care adoptă o conformație anormală. Așa se poate explica că mutația unei copii a genei p53 poate determina inactivarea p53 produsă de alela normală, permițând astfel tumorii să se dezvolte.

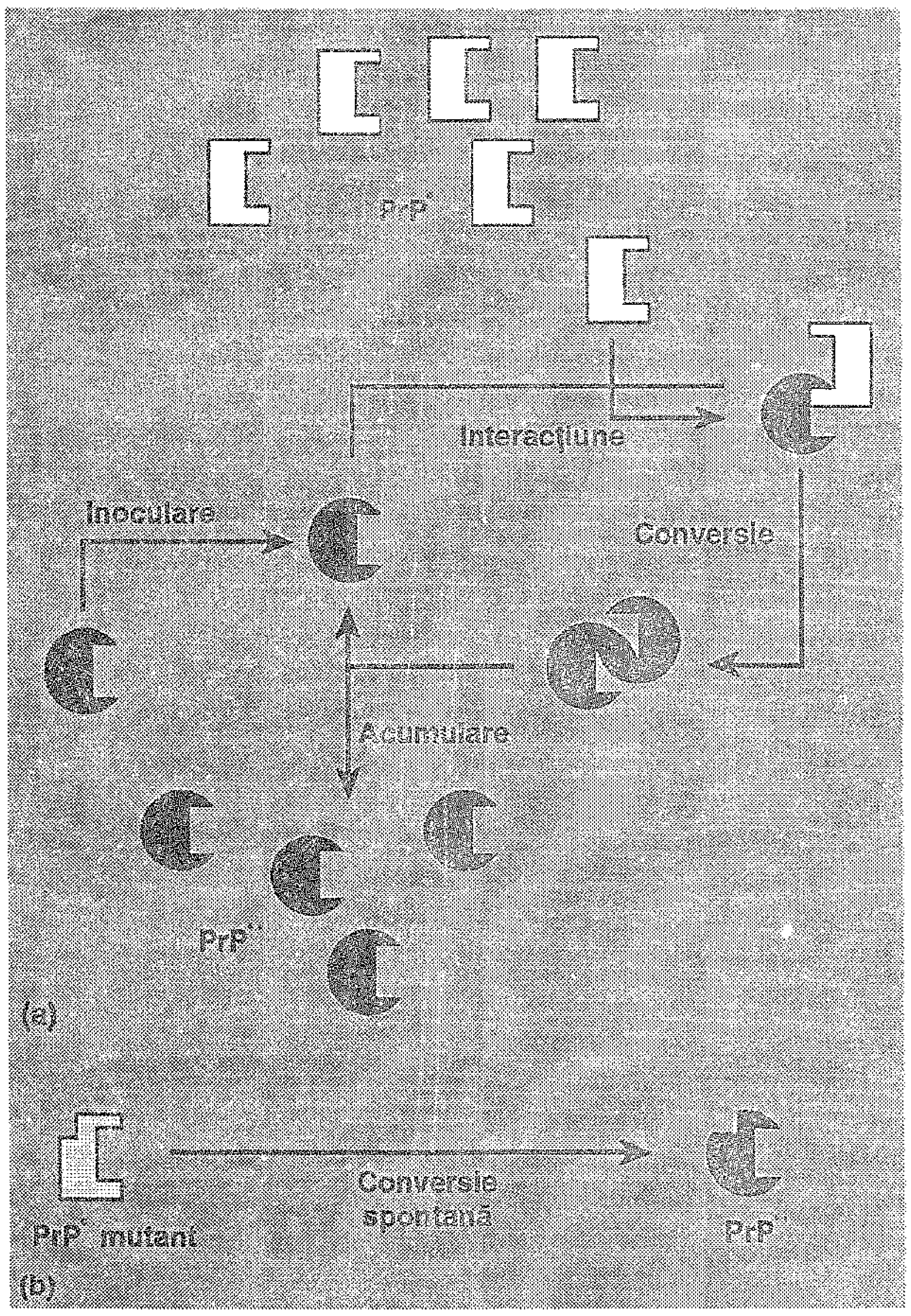


Fig. 7.4. *a* - Reprezentarea diagramatică a unui posibil mecanism al replicării prionice. Izoforma PrP^{Sc} legată de boală (simbolurile negre) formează un dimer cu izoforma celulară normală, PrP^{C} (simbolurile clare). Se propune că PrP^{Sc} catalizează o modificare conformațională a PrP^{C}, determinând o acumulare progresivă a PrP^{Sc} proteazorezistentă. *b* - În bolile prionice ereditere se propune că PrP^{C} mutantă poate fi instabilă nativ și se modifică spontan în PrP^{Sc} în timpul vieții. O dată ce PrP^{Sc} este generată, reacția în lanț a modificării conformationale poate să evolueze ca în (*a*), în care PrP^{Sc} a fost introdusă prin inoculare.

Un argument pentru susținerea modelului de mai sus este observația că marea majoritate de cazuri de boală Creutzfeldt-Jakob sporadică este homozigotă privind polimorfismul proteic obișnuit în PrP. Reziduul 129 al PrP poate să fie metionină sau valină și întrucât la populația caucaziană normală frecvențele genei sunt estimate la 38% homozigoți metiononici, 11% homozigoți valinici și 51% heterozigoți, aproape toate cazurile sporadice de boală Creutzfeldt-Jakob sunt homozigoți fie metioninici, fie valinici. Această importanță a asemănării secvenței PrP este mai departe subliniată de observarea la unele familii cu boli prionice ereditare că vârsta la debut este mai tardivă la persoanele

heterozigote la codonul 129 comparativ cu homozigoţii. Toate cazurile ereditare de până acum sunt afecţiuni autosomal dominante asociate cu mutaţiile codificatoare ale PrP, ele fiind toate heterozigote privind mutaţia. Aceasta poate reprezenta, de asemenea, efectul interferării cu acţiunea proteo-proteică prezentată mai înainte şi contribuie la evoluţia clinică mult mai prelungită observată la cazurile ereditare comparativ cu boala Creutzfeldt-Jakob sporadică (unde moleculele PrP interactive sunt indentice).

O problemă nerezolvată în biologia prionică este explicarea existenţei diferitelor tipuri de prioni în boala scrapie experimentală. Existenţa acestor tipuri cu timpi de incubaţie distincţi şi stabili şi care se manifestă prin leziuni anatomo-patologice caracteristice la şoarece este dificil de explicat în termenii unui singur model proteic. Pentru a explica totuşi existenţa acestor tipuri, s-a sugerat că PrP^{Sc}, când este suficient de infectivă, ar putea să se asocieze cu un acid nucleic celular mic sau "coprion", care conferă fenotipul. Experienţele recente, care evidenţiază că tipul, ca şi infectivitatea, sunt rezistente la tratamentele care inactivează acizii nucleici, fac puţin posibil un asemenea mecanism. Au putut fi identificate mai multe modele de glicolizare a PrP şi acest fapt ar putea sta la baza variabilităţii tipurilor prionice. Se ştie că diferitele populaţii neuronale pot glicozila proteine în mod diferit. De aceea, s-ar putea ca o formă glicozilată specifică a PrP să se replice mai intens (ca grad al asemănării structurale) într-o populaţie specifică de neuroni, determinând o progresie caracteristică a bolii atât anatomic cât şi temporar.

Ce este atunci o boală prionică şi cum este cel mai bine definită? Cunoaşterea biologiei acestor afecţiuni avansează astăzi foarte repede şi este important în această fază să nu fim dogmatici cu definiţiile. În cazul bolilor prionice ereditare, identificarea unei mutaţii patogenice a PrP reprezintă cel mai clar marker etiologic; totuşi aceasta reprezintă numai o minoritate a cazurilor. În toate bolile prionice, PrP proteazo-rezistentă poate fi demonstrată prin identificarea imunohistochimică a amiloidului PrP sau prin tehnica immunoblotting a omogenatelor de creier. Nu putem să considerăm că toate bolile prionice pot fi transmise experimental. Această afirmaţie este deosebit de importantă în cazurile cu forme ereditare, în care mutaţia poate face ca prionii produşi în asemenea cazuri să fie transmiţători mai dificili pentru că interacţiunea proteo-proteică implicată are loc între molecule heteroloage. Transmiterea în aceste cazuri poate necesita utilizarea şoarecelui transgenic care exprimă o PrP homoloagă. Procesul sugerat a fi implicat în propagarea prionilor poate să nu fie legat numai de PrP. Multe alte proteine pot prezenta un astfel de efect. Totuşi, pentru a fi transmisibile, alte proteine de tipul PrP^{Sc} ar trebui să fie suficient de stabile în mediu (şi în tractul gastrointestinal) pentru a atinge ţinta lor celulară din altă gazdă. Detecţia altor boli ipotetic prionice poate să fie posibilă numai în condiţii experimentale specifice. În viitor, o dată determinat mecanismul molecular precis al producerii PrP^{Sc}, va putea fi dată o definiţie mai precisă a bolii prionice, bazată pe principiile care pot avea semnificaţie şi pentru alte boli neurologice sau non-neurologice.

Caracteristicile clinice

Afecţiunile prionice umane clasice cuprind boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker şi boala kuru. O dată cu progresele cunoaşterii etiologiei acestor afecţiuni pare mai adecvat să se împartă bolile prionice umane în forme ereditare, sporadice şi dobândite (tabelul 7.9); boala Creutzfeldt-Jakob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker şi boala kuru pot fi considerate azi ca sindroame clinico-anatomopatologice în interiorul unui spectru mai larg de boli.

Înrudite cu boala prionică ereditară, au fost descrise fenotipuri de boală Creutzfeldt-Jakob clasică, sindrom Gerstmann-Sträussler-Scheinker şi, de asemenea, alte sindroame neuro-degenerative, incluzând insomnia familială fatală. Unele înrudiri prezintă o variabilitate fenotipică care poate cuprinde cazuri ca boala Creutzfeldt-Jakob şi sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker, ca şi alte cazuri care nu sunt foarte asemănătoare cu vreunul din aceste fenotipuri. Cazurile diagnosticate prin analiza genică a PrP au fost raportate ca fiind nu numai atipice clinic, dar şi histologic. Suprapuneri clinic semnificative există cu boala Alzheimer familială, boala Pick, degenerescenţa lobului frontal de tip non-Alzheimer şi sindromul SLA-demenţă. Deşi sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker este descris în continuare, astăzi pare mai normal ca el să fie definit ca o boală familială ereditară prionică şi apoi subclasat în concordanţă cu mutatia (tabelul 7.10).

Bolile prionice dobândite includ boala Creutzfeldt-Jakob iatrogenă şi boala kuru. Boala kuru este descrisă detaliat în subcapitolul 7.5.

Bolile prionice sporadice constau în prezent în boala Creutzfeldt-Jakob şi variantele atipice ale acestei boli (care pot fi încadrate ca boală Creutzfeldt-Jakob pe baza transmisibilităţii la primate). Cazurile la care lipsesc aspectele histologice caracteristice bolii Creutzfeldt-Jakob au putut fi transmise. Întrucât nu există în prezent nici un marker de diagnostic etiologic echivalent pentru bolile prionice sporadice (ca pentru cele ereditare), nu poate fi exclus că există mai multe variante fenotipice ale bolii prionice sporadice, care nu pot fi uşor transmisibile la primate cum se întâmplă în cazurile cu encefalopatie spongiformă clasică.

***Tabelul 7.9.* Afecţiuni prionice umane**

Tipul	Exemple	Etiologie
Dobândit	Kuru	Canibalism
	Boala C-J iatrogenă	Inoculare accidentală
Sporadic	Boala C-J	Poate reprezenta somatic
	Boala C-J atipică	mutaţia genei PrP sau conversia rară a PrP^{C} în PrP^{Sc}
Ereditar	Boala C-J familială	Mutaţie pe linie genetică
	GSS	
	Insomnia fatală familială	
	Diverse demenţe atipice	

Boala C-J - boala Creutzfeldt-jakob, GSS= sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker, PrP=proteina prionică

***Tabelul 7.10.* Boli prionice umane ereditare**

Boala prionică ereditară	(PrP Leu 102)
	(PrP Val 117)
	(PrP Asp 178)
	(PrPSer 198)
	(PrPLys 200)
	(PrPArg 217)
	(PrP 96 inserţie la perechea de bază)
	(PrP 120 inserţie la perechea de bază)
	(PrP 144 inserţie la perechea de bază)
	(PrP 168 inserţie la perechea de bază)
	(PrP 192 inserţie la perechea de bază)
	(PrP 216 inserţie la perechea de bază)

Prescurtări: PrP=proteina prionică

Boala Creutzfeldt-Jakob

Sindromul clinic principal al bolii Creutzfeldt-Jakob este cel al demenţei multifocale progresive rapid evolutive, de obicei cu mioclonii. Debutul este frecvent între 45 şi 75 ani, cu un maxim între 60 şi 65 ani. Evoluţia bolii este de mai multe săptămâni, progresând spre mutism akinetic şi moarte în 2–3 luni; 70% dintre cei bolnavi mor în mai puţin de 6 luni. Simptomele prodromale, prezente în circa o treime din cazuri, includ oboseală, insomnie, depresie, scădere în greutate, cefalee, stare de rău general şi senzaţii dureroase nedefinite. Asociat deteriorării mentale şi mioclonusului sunt observate frecvent elemente neurologice incluzând semne extrapiramidale, cerebeloase, piramidale şi cecitate corticală. Investigaţiile hematologice şi biochimice de rutină sunt normale, deşi cazuri sporadice au fost observate prezentând creşterea transaminazelor serice sau a fosfatazei alcaline. Nu există markeri imunologici iar proteinele de fază acută nu sunt crescute. Examenul LCR este normal, deşi enolaza neuronal specifică crescută, care indică pierderea neuronilor, a fost propusă ca marker util. Neuroimageria cu CT sau RMN este utilă pentru excluderea altor afecţiuni neurologice, dar nu există caracteristici diagnostice; pot fi prezente atrofia cerebrală şi cerebeloasă. Cea mai utilă investigaţie este EEG, care poate evidenţia o activitate periodică de unde ascuţite. Studiile epidemiologice prospective au demonstrat că acele cazuri cu demenţă progresivă, şi două sau mai multe din următoarele semne: mioclonus, cecitate corticală, semne piramidale, cerebeloase, extrapiramidale sau mutism akinetic, în prezenţa unei EEG tipice-aproape întotdeauna se dovedesc a fi boală Creutzfeldt-Jakob confirmată histologic la examinarea anatomopatologică (modificări spongiforme, pierderi neuronale şi astrocitoză). Plăcile amiloide PrP nu sunt, de obicei, prezente în boala Creutzfeldt-Jakob, deşi PrP proteazo-rezistentă, observată în toate bolile prionice recunoscute curent, poate să fie demonstrată folosind immunoblottingul omogenatelor de creier. Susceptibilitatea genetică pentru boala Creutzfeldt-Jakob a fost demonstrată prin aceea că cele mai tipice cazuri de boală sunt homozigote privind polimorfismul proteic comun al PrP (vezi mai sus). Formele atipice de boală Creutzfeldt-Jakob sunt recunoscute. Aproximativ 10% din cazurile cu boală Creutzfeldt-Jakob prezintă o evoluţie clinică mult prelungită, cu o durată a bolii de peste 2 ani. Aceste cazuri pot reprezenta apariţii ocazionale ale bolii Creutzfeldt-Jakob la indivizi heterozigoţi cu polimorfismul PrP.

Boala Creutzfeldt-Jakob iatrogenă

Întrucât bolile prionice pot fi transmise la animalele de experienţă prin inoculare, este important de ştiut dacă ele sunt contagioase pentru oameni. Răspândirea de la caz la caz, documentată, a intervenit prin canibalism (kuru) sau după inoculare accidentală cu prioni. Căile iatrogene includ utilizarea electrozilor stereotaxici intracerebrali sterilizaţi inadecvat, grefele de dura mater şi de cornee şi utilizarea hormonului de creştere sau gonadotrofinei din hipofiza de la cadavrul infectat. Aceste cazuri sunt rare, dar o anamneză amănunţită asupra acestui mod de transmitere trebuie facută la cazurile suspecte. Cazurile care survin din inocularea intracerebrală sau optică se manifestă clinic ca boala Creutzfeldt-Jakob clasică, cu demenţă rapid progresivă, în timp ce acelea rezultate din inocularea periferică se prezintă frecvent cu ataxie progresivă iniţială, amintind de boala kuru. Cum este de aşteptat, perioda de incubaţie la cazurile intracerebrale este scurtă (19–46 luni pentru grefele de dura mater) comparativ cu cazurile periferice (tipic 15 ani sau peste). Există dovezi pentru susceptibilitatea genetică a bolii Creutzfeldt-Jakob iatrogene. Există un exces al codonului 129 homozigoţi, în particular valină 129 homozigoţi, la cazurile survenind din terapia cu hormon hipofizar. S-a considerat că valina 129 PrP poate fi mai susceptibilă la conversia la izoforma legată de boală decât metionina 129 PrP şi, de aceea, valina 129 homozigoţi pot fi în mod particular susceptibili la boli prionice dobândite.

Studiile epidemiologice nu au evidenţiat un risc crescut pentru cei cu meserii speciale care implică expunere la prioni umani sau animali, deşi cazuri izolate de boală Creutzfeldt-Jakob au fost demonstrate la doi tehnicieni histopatologi, un neuroanatomopatolog şi un neurochirurg.

Sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Acesta se prezintă clasic cu ataxie cerebeloasă, semne piramidale şi cu demenţă survenind mai târziu în evoluţia clinică, care este mult mai prelungită decât cea observată în boala Creutzfeldt-Jakob. Durata medie a bolii este de aproximativ 5 ani, cu debut de obicei în decada a treia sau a patra. Markerul histologic este prezenţa plăcilor amiloide multicentrice. Modificarea spongiformă, pierderea neuronală, astrocitoza şi pierderi ale substanţei albe sunt de obicei prezente. Numeroase înrudiri cu acest sindrom, din câteva ţări (incluzând familia austriacă originală descrisă de Gerstmann-Sträussler şi Scheinker în 1936) au fost azi demonstrate ca având mutaţii la nivelul genei PrP (a se vedea mai jos). Sindromul Gerstmann- Sträussler-Scheinker este o afecţiune autosomal dominantă care poate fi acum clasificată în cadrul spectrului bolilor prionice ereditare.

Boli prionice ereditare

Identificarea uneia dintre mutaţiile patogenice ale genei PrP la un caz cu afecţiune neurologică degenerativă permite nu numai diagnosticul molecular al unei boli prionice ereditare, ci şi subclasificarea sa conform mutaţiei (vezi tabelul 7.7). Mutaţiile patogenice raportate până acum la nivelul genei umane PrP constau în două grupe: 1) mutaţii de poziţie în ineriorul secvenţei codificatoare, rezultând în substituţii ale aminoacizilor în PrP; 2) inserţii codificând patru până la nouă copii adiţionale ale unei secvenţe octapeptidice prezente în tandem ordonat de cinci copii în proteina normală.

Boala prionică ereditară (PrP leucină 102)

Această mutaţie a fost demonstrată la tipurile din S.U.A., Marea Britanie, Germania, Italia şi Japonia, inclusiv tipurile originale raportate de Gerstmann- Sträussler şi Scheinker, în 1936. Ataxia progresivă este caracteristica clinică dominantă, cu demenţă şi tablou piramidal: Actualmente a fost arătată marea variabilitate clinică şi anatomopatologică . A fost comunicată o familie la care sunt asociate aspectele clinice clare, caracteristice pentru SLA. Din punct de vedere neuropatologic, plăcile imunoreactive pentru PrP sunt în general prezente.

Boala prionică ereditară (PrP valină 117)

Este prezentă la trei familii în Franţa, S.U.A. şi Marea Britanie, cu demenţă presenilă asociată cu semne piramidale, parkinsonism, semne pseudobulbare şi semne cerebeloase. Neurolpatologic, plăcile imunoreactive pentru PrP sunt de obicei prezente.

Boala prionică ereditară (PrP asparagină 178)

Descrisă pentru prima dată la tipurile finlandeze cu un fenotip caracteristic de boală Creutzfeldt-Jakob, această mutaţie a

fost, de asemenea, demonstrată la familiile italine şi franceze cu insomnie familială fatală. Insomnia familială fatală este caracterizată prin insomnie netratabilă progresivă şi disautonomie. Mai târziu, aceşti pacienţi au prezentat demenţă. Histologic, insomnia familială fatală este caracterizată prin degenerare talamică selectivă. Modificarea spongiformă este observată la puţine cazuri şi PrP proteazo-rezistentă a fost demonstrată prin immunoblotting. Până astăzi, nu este lămurit dacă aceasta reprezintă două manifestări fenotipice distincte ale PrP asparagină 178 la diferite familii sau dacă, aşa cum pare mai plauzibil în comparaţie cu celelalte boli prionice, ambele fenotipuri pot fi observate la indivizi din aceeaşi familie şi astfel ar reprezenta părţi ale unui spectru al bolii cu codon 178.

Boala prionică ereditară (PrP serină 198)

Această variantă a fost descrisă la o familie cu demenţă presenilă, ataxie şi parkinsonism. Histologic, sunt prezente numeroase degenerescenţe neurofibrilare, ca în boala Alzheimer, asociate cu plăci amiloide PrP. Transmisibilitatea la animalele de experienţă prin inoculare nu a fost încă demonstrată în această afecţiune.

Boala prionică ereditară (PrP lizină 200)

Aceasta a fost descrisă prima dată la familii cu boală Creutzfeldt-Jakob. Indivizii afectaţi dezvoltă o demenţă rapid progresivă cu mioclonus şi sindrom piramidal, cerebelos sau extrapiramidal. Durata bolii este de obicei sub 12 luni. EEG evidenţiază aspecte caracteristice bolii Creutzfeldt-Jakob. Această mutaţie a fost observată în trei regiuni etnografice principale ale bolii Creutzfeldt-Jakob (la evrei libieni, în Slovacia şi în Chile). Prin screening genetic, în prezent sunt depistate formele atipice ale acestei boli. Această mutaţie evidenţiază penetranţă incompletă. Au fost comunicaţi vârstnici neafectaţi, purtători ai mutaţiei. Indivizii homozigoţi pentru mutaţie sunt de nedeosebit fenotipic de heterozigoţi, ceea ce demonstrează că aceasta este o boală pe deplin dominantă.

Boala prionică ereditară (PrP arginină 217)

Depistată la o singură familie suedeză, tabloul clinic al bolii constă în demenţă, urmată de ataxia membrelor, disfagie şi confuzie. Histologic, degenerescenţele neurofibrilare sunt remarcabile ca şi în boala prionică ereditară (PrP serină 198). În această boală nu a fost demonstrată transmisibilitatea la animalele de experienţă.

Boala prionică ereditară (PrP 144 inserţie la perechea de bază)

Acest subtip al bolii prionice ereditare evidenţiază variabilitatea fenotipică remarcabilă atât la nivel clinic cât şi histologic. Indivizii afectaţi dezvoltă (de obicei cu debut în decada a treia, a patra) o demenţă progresivă asociată cu combinaţia variabilă a ataxiei cerebeloase şi dizartriei, semnelor piramidale, mioclonusului şi ocazional cu semne extrapiramidale, coree şi epilepsie. Demenţa este frecvent precedată de depresie sau comportament agresiv. Unele cazuri prezintă o afectare de lungă durată a personalităţii, caracterizată prin agresivitate, iritabilitate, activitate antisocială şi criminală şi hipersexualitate care, la unii indivizi, este prezentă de la vârsta copilăriei, cu mult înaintea apariţiei evidente a afecţiunii neurodegenerative. Aspectele histologice variază de la acelea ale encefalopatiei spongiforme clasice (cu sau fără plăci amiloide PrP) la cazuri fără caracteristicile specifice ale acestei boli. În această suferinţă, vârsta de debut poate fi prevăzută în conformitate cu genotipul codonului polimorfic 129. Întrucât mutaţia inserţială patogenică survine pe alela PrP 129 metionină, există două posibile genotipuri pentru indivizi afectaţi: homozigoţi 129 metionină sau heterozigoţi 129 metionină/129 valină.

Heterozigoţii au vârsta de debut cu aproximativ un deceniu mai târziu decât homozigoţii. Nu a fost încă demonstrată transmiterea la animalele de experienţă.

Alte mutaţii ale inserţiei

Au fost descrise familii cu mutaţii constând în 4,5,7,8 şi 9 octasecvenţe extra PrP, asociate la cele 6 inserţii extrasecvenţe descrise mai sus. Câteva dintre aceste familii prezintă sindroame neurodegenerative atipice cu variabilitate intrafamilială marcată.

Testări presimptomatice şi sfat genetic

Disponibilitatea testelor genetice directe pentru formele ereditare ale acestor boli permite testarea presimptomatică a membrilor neafectaţi dar cu risc familial şi testarea antenatală. La unele familii este posibil să se determine dacă un purtător al genei va prezenta un debut precoce sau tardiv al bolii prin genotiparea codonului 129. Cele mai multe boli prionice ereditare nu prezintă până acum argumente ale penetranţei incomplete, deşi experienţa cu unele dintre acestea este foarte limitată. O excepţie notabilă este boala prionică ereditară (PrP lizină 200) în care au fost identificaţi purtători de gene vârstnici neafectaţi. În multe privinţe, sfatul genetic se aseamănă cu acela al bolii Huntington şi pare logic să se adopte aceleaşi protocoluri de sfaturi stabilite pentru această boală. Este important să se ştie că efectuarea analizei genice PrP în scop diagnostic poate avea consecinţe importante pentru alţi membri ai familiei şi, ideal pentru astfel de situaţii, ar trebui discutat cu familia înaintea testării. După identificarea unei mutaţii, familia ar trebui să fie îndrumată pentru sfat genetic, dar testarea indivizilor asimptomatici nu ar trebui efectuată până când aceştia nu şi-au dat consimţământul

Encefalopatia spongiformă bovină

Această nouă boală bovină a fost prima dată recunoscută la vitele din Marea Britanie în 1986 şi a căpătat rapid proporţii epidemice. Studiile epidemiologice au indicat că acest ultim fapt s-a datorat obiceiului de a folosi suplimente alimentare din carcase de oi care fuseseră contaminate cu scrapie. Astfel de expuneri alimentare la prioni probabil că determină epidemii la diverse animale, incluzând printre ele encefalopatia transmisibilă a vizonului, boala paralizantă cronică a catârului, cerbului şi elanului, ca şi nou-recunoscuta encefalopatie spongiformă felină (a pisicii domestice). Elecţia infectării în encefalopatia spongiformă bovină ca şi în alte boli prionice a fost observată la nivelul sistemului nervos central şi al ţesutului limforeticular. Aşteptata transmitere prin muşchi a fost negativă. De aceea, pare neverosimil că vitele reprezintă sau au reprezentat vreun risc de contaminare. Din 1989 s-a instituit interdicţia utilizării unor resturi (deşeuri) bovine precum creierul. Totuşi, a existat clar o fereastră mare de risc înainte de recunoaşterea epidemiei de encefalopatie spongiformă bovină până când s-au iniţiat astfel de interdicţii bine definite şi sigure; unele materiale infectate au putut pătrunde în circuitul alimentar uman. Dacă o astfel de expunere determină sau nu transmiterea encefalopatiei bovine mediate de serul animalelor bolnave la om, rămâne încă de determinat. Aceasta va depinde de numărul persoanelor expuse şi de eficacitatea barierei interspecii

(transmiterea bolii prionice între mamifere este teoretic posibilă dar numai cu dificultate și numai după perioade lungi de incubație). Eficacitatea barierei bovin-umane poate fi apreciată în anumită măsură utilizând experiențe pe șoarecele transgenic. Pentru moment pare puțin posibil ca encefalopatia spongiformă bovină să producă o boală epidemică la oameni, dar acest caz nu poate fi exclus în stadiul actual al situației.

Prognostic

Toate bolile prionice recunoscute în mod curent sunt lent progresive și invariabil fatale. Nici un tratament obișnuit nu influențează evoluția. Durata bolii este de obicei măsurată în luni la cazurile sporadice de boala Creutzfeldt-Jakob, dar, la unele boli prionice ereditare, ea poate fi de 20 de ani sau peste. Îngrijirea generală, de susținere a vieții este tot ceea ce poate fi oferit în mod curent, inclusiv spitalizare în stadiile tardive. Progresele rapide în biologia moleculară a acestor afecțiuni trebuie să ducă la posibilități reale de abordare terapeutică. Asemenea abordări pot include agenți cu proprietăți de legare selectivă pentru PrP^{Sc} sau aplicarea metodelor de țintire genetică pentru a interfera cu expresia genei PrP.

Bibliografie

Brown, P., Cathala, P., Raubertas, R.F., Gajdusek, D.C. and Castaigne, P. (1987). *The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature.* În: *Neurology* 37, 895-904.

Buchanan, C.R., Preece, M.A., and Milner, R.D. (1991). *Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom.* În: *British Medical Journal* 302, 824-8.

Cathala, F.and Baron, H. (1987). *Clinical aspects of Creutzfeldt-Jakob disease.* În: *Prions: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease*, (ed. S.B. Prusiner and M.P. McKinley Academic Press, San Diego. pp. 467-509).

Collinge, J and Palmer, M.S. (1992). *Prion diseases.* În: *Current opinion in Genetics and Development* 2, 448-54. (Brief review of recent advences with recommended references).

Collinge, J, et. al (1991) *Presymptomatic detection or exclusion of prion protein gene defects in families with inherited prion disease.* În: *American Journal of Human genetics* 49, 1351-4. (Paper describing the use of PrP gene analisys in genetic counselling).

Collinge, J, et. al (1992). *Inherited prion disesse with 144 base pair gene insertion. II: Clinical and pathological features.* În: *Brain* 115, 687-710. (Detailed description of a large kindred with inherited prion disease illustrating the marked phenotypic heterogeneity).

Hsiao, K., et.al. (1991). Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. În: *New England Journal of Medicine* 324, 1091-7. (Report of cases with the codon 200 disease which accounts for the three main ethnogeographical clusters of Creutzfeldt-Jakob disease).

Medori, R. et. al.(1992). *Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene.* În: *New England Journal of Medicine* 326, 444-9.

Palmer, M.S. and Collinge, J. (1992). *Human prion diseases. Current Opinion.* În: *Neurology and Neurosurgery* 5, 895-901. (Short review focusing on clinical aspects).

Prusiner, S.B. (1991). *Molecular biology of prion diseases.* În: *Science* 252, 1515-22. (Detailed review of biology of prion diseases).

Prusiner, S.B., Collinge, J, Powell, J. and Anderton, B. (ed.) (1992). *Prion diseases of humans and animals.* Ellis Horwood, London. (A comprehensive review of current research with detailed historical reviews).

7.5. Boala kuru

M.P. ALPERS

(Traducerea: Inimioara Cojocaru și Virgil Apostol)

Boala kuru prezintă importanță istorică ca fiind prima encefalopatie spongiformă umană evidențiată a fi transmisibilă, deschizând astfel întreaga arie de investigații ulterioare.

Epidemiologie

Boala kuru este o afecțiune similară cu boala Creutzfeldt-Jakob, dar cu ataxie cerebeloasă progresiv dominantă pe plan clinic față de demență. Boala Creutzfeldt-Jakob este o encefalopatie sporadică cu o incedență anuală în toată lumea de aproximativ 1/1 milion, uneori găsită sub formă de conglomerate familiale sau spațio-temporale, din care un număr mic s-a dovedit a fi iatrogene. Boala kuru este o encefalopatie transmisibilă similară, care a dobândit proporții epidemice în regiunea Okapa din Insulele de Est din Papua Noua Giunee, în care mecanismul transmiterii a fost practica locală de endocanibalism. Cazul sporadic originar care a determinat izbucnirea este presupus, din prezentările martorilor locali, să fi apărut în regiune la începutul acestui secol. Insulele erau total necunoscute de partea cealaltă a lumii până în 1930, iar contactul administrativ cu populația din Okapa nu a avut loc până în anii '50.

Când boala kuru a fost investigată de știința medicală în 1957, mortalitatea totală anuală determinată de boală era de aproximativ 200 de cazuri, cu o rată a mortalității specifice determinată de boală de 3% anual la grupurile cu incidența cea mai mare. Boala afecta femeile adulte și copiii de ambele sexe; numai 2% din cazuri în momentul primei investigații erau bărbați adulți. Rata mortalității prin boala kuru la femei a fost, la unele grupe de vârstă, de 20% anual. Studiile epidemiologice ulterioare au evidențiat o scădere bruscă a incidenței bolii kuru cu eliminarea progresivă a acesteia din grupurile de vârstă mai tânără; cei născuți după 1960 au crescut fără să prezinte boala. Modelele epidemiologice sunt explicate prin transmiterea unui agent infecțios, necontagios în mod obișnuit, prin practica endocanibalismului, care a încetat în regiune în jurul anului 1956 și care s-a sfârșit sigur în 1960; femeile, precum șic copiii care le însoțeau, dar nu și bărbații, se înfruptau din organele corpului infectat la sărbătorile mortuare care se țineau în amintirea decedatului. Incidența obișnuită a bolii, de ordinul a 5 pacienți/an, toți de 40 ani sau peste, concordă cu transmiterea prin canibalism înainte de 1956 și cu o perioadă de incubație de 40 ani sau mai mult. Se anticipează că acest focar epidemic al bolii se va sfârși. Este greu de estimat când va fi aceasta, întrucât rata declinului incidenței bolii kuru a încetinit și longevitatea populatiei care trăiește în regiune a crescut; dacă perioada de incubație poate fi, în unele situații, de același ordin cu durata de viată, noile cazuri ocazionale pot continua să apară la populația vârstnică pentru încă mulți ani.

Etiologie

Boala kuru a fost transmisă inițial la cimpanzei în 1965. Proprietățile importante ale agentului cauzal sunt încă în studiu. Ca proprietăți fizico-chimice, agentul bolii este similar cu agenții bolii Creutzfeldt-Jakob, ai sindromului Gerstmann-Sträussler-Scheinker și ai bolii scrapie cu toți congenerii săi (vezi subcapitolul 7.4).

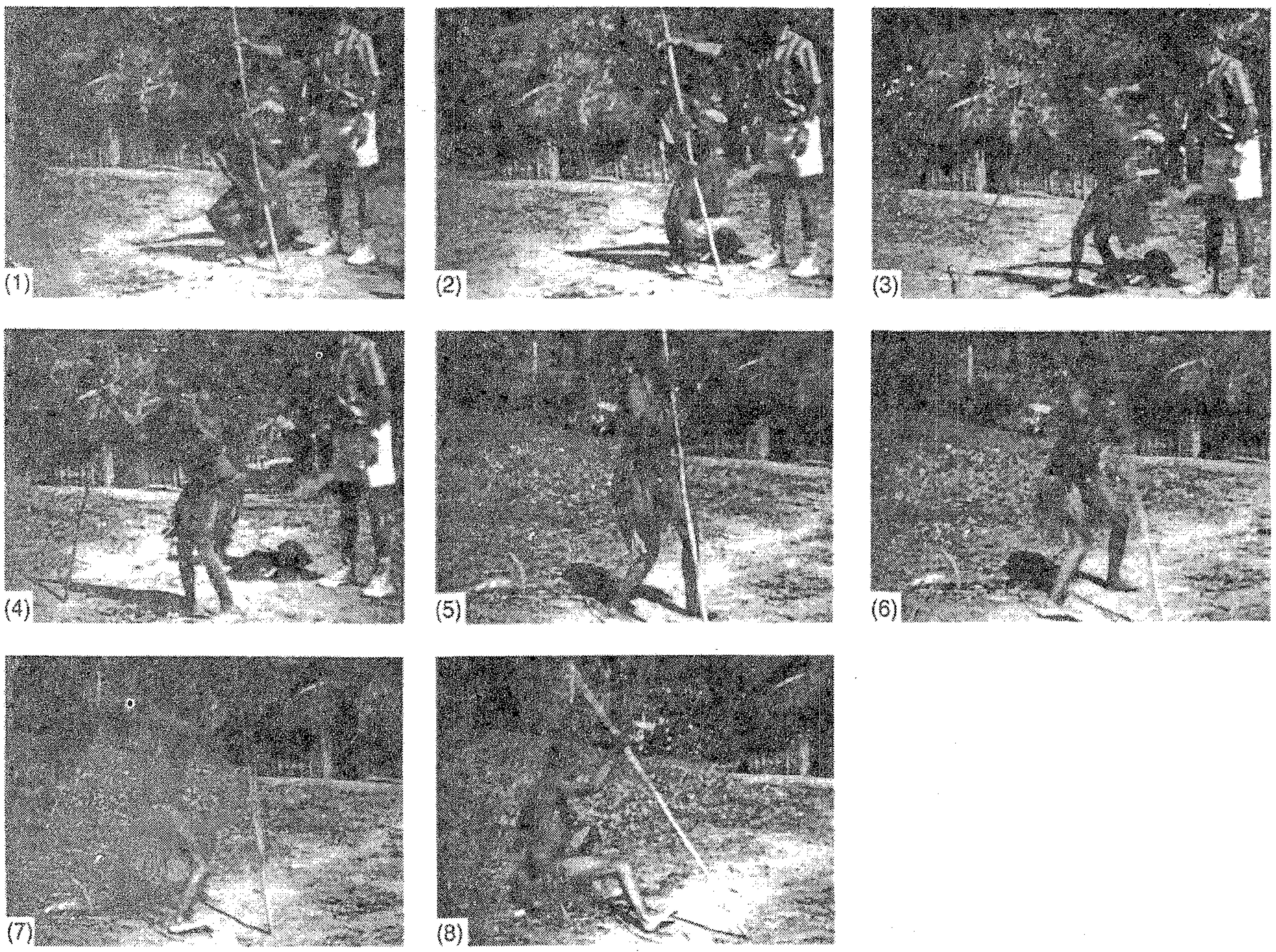


Fig. 7.5. Serii de imagini selectate dintr-o secvență de film de 16 mm a unui pacient în stadiul I al bolii kuru (umblând cu un băț). Instabilitatea posturală axială și ataxia sunt evidențiate când pacientul se ridică și menține ortostatismul. Întoarcerea, chiar și cu ajutorul unui băț, determină instabilitatea severă și pierderea echilibrului.

Perioada de incubație se scurtează după trecerea experimentală la o nouă gazdă și poate fi profund afectată de genele gazdei; în interiorul unui singur sistem această perioadă este dependentă de doza de inoculare.

Evoluția clinică a bolii kuru a fost găsită în mod esențial aceeași la toți pacienții, fiind afectate toate vârstele. Limitele largi de vârstă au depins atât de vârsta variabilă la transmitere, cât și de variația duratei de incubație. Transmiterea la femei, dar nu și la bărbați, pe o arie mare a vârstelor explică marea predominanță la femei printre pacienții adulți observați în trecut. De la cazurile observate la copiii mici, se știe că perioada de incubație poate fi scurtă (în acest context, un număr mic de ani). De la pacienții rămași în observație în ultimii ani, se știe că perioada de incubație poate fi și lungă (cel puțin de ordinul a 40 ani, deși precizări finale urmează să fie efectuate). Boala kuru nu se transmite vertical. Este postulat că primul caz în regiune a fost un caz sporadic de boală Creutzfeldt-Jakob. Cazurile ulterioare au fost dobândite prin ingestie sau prin inoculare accidentală a materialului infecțios.

Tipul de transmitere a agentului sau conformația sa proprie nativă datermină forma clinică a bolii kuru; este relevant că o boală ataxică kuru-like rezultă din transmiterea iatrogenă periferică (ca în cazul administrării hormonului de creștere) în contrast cu transmiterea iatrogenă cerebrală (ca în cazul folosirii electrozilor infectați), care produce sindromul clinic demențial obișnuit al bolii Creutzfeldt-Jakob. Conformația agenfului proteic ia presupusa formă kuru și induce o modificare similară în proteina prionică celulară (PrP) pentru a determina izoforma kuru infecțioasă a PrP, care se formează în interiorul aceluiași sistem al gazdei. Ca și cu alți agenți prionici, replicarea izoformei celulare normale a PrP este codificată de gene PrP ale gazdei. Modificarea în forma prionică infecțioasă implică tranziția conformațională de la α helixuri la plicaturări de tip β, care permite polimerizarea lor și depunerea proteinelor amiloide β-plicaturate insolubile.Acestea pot să apară ca forme filamentare sau ca plăci bine organizate. Din câteva motive, acest stadiu final nu apare la toate cazurile de boală kuru, dar, dacă apare, sunt găsite plăci amiloide evidente descrise pentru prima dată de Klatzo.

După cum s-a prevăzut că boala este o formă dobândită a bolii prionice sau o encefalopatie amiloidă transmisibilă, nici unul din codoanele mutante în gena PrP care predispune la formele ereditare ale bolii prionice nu au fost găsite la pacienții cu boală

kuru. Totuşi, nu se ştie încă dacă polimorfismul în gena PrP sau alte gene ale gazdei (care modifică susceptibilitatea la boala dobândită) survine la grupul populaţional Fore, făcându-l în mod particular sensibil la boala kuru.

Anatomie patologică

Anatomia patologică a bolii kuru, ca şi a bolii Creutzfeldt-Jakob, este caracterizată prin degenerare şi pierdere neuronală cu balonizarea neuronilor atât la nivelul corpului celular cât şi al prelungirilor, unde vacuolele apar ca modificări spongiforme, prin hipertrofie astrocitară marcată şi proliferare cu glicoză, prin absenţa răspunsului inflamator şi în circa 70% din cazuri prin depunerea plăcilor amiloide. Ultimele sunt de un tip particular cu filamente iradiind dintr-un miez central şi denumite plăci kuru; ele prezintă aceeaşi formă atât în boala kuru, cât şi în boala Creutzfeldt-Jakob. Deşi plăcile sunt răspândite şi numeroase la unii pacienţi cu boala kuru, la alţi pacienţi nu există. În această boală, modificările anatomopatologice cele mai avansate sunt observate în cerebel, deşi este afectat întreg creierul. Singura modificare macroscopică observată la nivelul creierului este atrofia vermisului; modificări anatomopatologice specifice nu au fost găsite în alte organe. Bolile din care face parte kuru au fost denumite encefalopatii spongiforme subacute, deşi modificarea spongiformă apare secundar transmiterii experimentale şi poate să nu fie găsită la toate tipurile bolii primare; în boala kuru care este o boală dobândită, modificarea spongiformă este găsită invariabil.

Tabloul clinic

Clinic, boala este limitată la nivelul sistemului nervos central, cu efecte majore asupra sistemelor motorii, predominant cerebeloase. Caracteristica principală a afecţiunii este ataxia cerebeloasă progresivă, înrăutăţire treptată care marchează evoluţia clinică a bolii. Aceasta a fost împărţită în trei stadii: ambulator, sedentar şi final. Există, de obicei, simptome prodromale ca cefalee, membre dureroase, dureri articulare şi, mai puţin frecvent, diplopie. Debutul propriu-zis al bolii este marcat de instabilitatea axială a trunchiului şi astazie, titubări şi ataxia mersului (fig. 7.5). Astazia este principalul semn de diagnostic pentru progresia bolii cerebeloase cu evoluţie subacută către moarte. Boala este invariabil fatală, cu durata medie de aproximativ 12 luni (cu limite de la trei luni la trei ani). Caracteristicile sale clinice nu s-au schimbat de când a fost investigată pentru prima dată.

Această boală urmează acelaşi curs la toate grupele de vârstă, dar durata medie tinde să fie mai scurtă la pacienţii mai tineri. Sunt observate dismetria şi tremorul cerebelos static şi cinetic. Tulburările de coordonare afectează întreaga activitate motorie, incluzând mişcările globilor oculari şi expresia emoţională; strabismul poate apărea, dar nistagmusul nu este observat. Apar dizartria progresivă şi disfagia. Hipotonia şi scăderea forţei musculare pot fi observate, dar nu se remarcă deficite motorii severe chiar şi în faze terminale. Nu există tulburări de sensibilitate.

În afara semnelor cerebeloase, există elemente sugestive privind implicarea altor sisteme motorii şi a disfuncţiei corticale. Spasticitatea şi hiperreflexia cu clonus marcat sunt caracteristice fazei a doua tardive şi fazei precoce a stadiului al treilea al bolii, dar reflexele plantare rămân în flexie şi reflexele abdominale sunt prezente. Tulburări extrapiramidale cu atetoză, coree şi, ocazional, tremurături parkinsoniene pot fi observate; de obicei, aceste semne apar în cursul unei perioade scurte din evoluţia bolii, dar în puţine cazuri sunt floride şi persistente. În timpul fazei a treia pot fi semne diencefalice, pseudobulbare şi semne de disfuncţie corticală, reflexul de apucare forţată, reflexe primitive şi, în unele cazuri, demenţă. La majoritatea pacienţilor care mor din cauza bolii kuru, este surprinzătoare absenţa demenţei spre deosebire de boala Creutzfeldt-Jakob. Totuşi, la un mic număr de pacienţi, demenţa împreună cu ataxia este o componentă a tabloului clinic progresiv şi aceste cazuri se aseamănă foarte mult cu forma ataxică a bolii Creutzfeldt-Jakob. Boala kuru ar fi probabil mai bine încadrată ca formă rară a bolii Creutzfeldt-Jakob. Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker se aseamănă mult cu boala kuru, dar are o evoluţie mai lungă. În boala kuru, moartea survine prin infecţii intercurente sau prin afectare bulbară secundară severă.

Bibliografie

Alpers, M.P. (1968). *Kuru: implications of its transmissibility for the interpretation of its changing epidemiologic pattern.* În: *The central nervous system, some experimental models of neurological diseases.* (ed. O.T. Balley and D.E. Smith) pp. 234-51. William &Wikins, Baltimore.

Alpers, M.P. (1992). *Kuru.* În: *Human biology in Papua New Guinea: the small cosmos* (ed. R.D. Attenborough and M.P. Alpers), pp. 313-34. Clarendon Press, Oxford.

Alpers, M.P. and Gajdusek, D.C. (1965). *Changing patterns of kuru: epidemilogical changes in the period of increasing contact of Fore people with western civilization.* În: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 14, 852-79.

Gajdusek, D.C. (1977). *Unconventional viruses and the origin and disappearance of the kuru.* În: *Science* 197, 943-60.

Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. Jr, and Alpers, M. (1966). *Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees.* În: *Nature* 209, 794-6.

Klatzo, I., Gajdusek, D.C. and Zigas, V. (1959). *Pathology of kuru.* În: *Laboratory Investigation* 8, 799-847.

Prusiner, S.B. and McKinley, M.P. (ed.) (1987). *Prions: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease.* În: *Academic Press*, San Diego.

Prusiner, S., Collinge, J., Powell, J and Anderton, B. (ed.) (1992). *Prion disease of humans and animals.* Ellis Horwood, London.

8. Boli transmise genetic

P.K.THOMAS
(*Traducerea: Mădălina Stanciu şi Virgil Apostol*)

Există numeroase tulburări neurologice care sunt transmise genetic, precum şi altele la care se poate detecta o predispoziţie genetică. Tulburările moştenite ale sistemului extrapiramidal, ale nervilor periferici şi ale muşchilor, precum şi aminoaciduriile care sunt asociate cu tulburări neurologice sunt discutate în alt capitol, ca şi predispoziţia genetică în etiologia unor boli cum sunt anomaliile de dezvoltare ale sistemului nervos, epilepsia, migrena, boala Alzheimer şi scleroza multiplă.

Ataxiile ereditare

Clasificarea ataxiilor ereditare este o problemă controversată. În unele boli în care există o bază metabolică cunoscută poate apărea o degenerare spinocerebeloasă. În această categorie poate fi inclusă abetalipoproteinemia, ataxia telangiectazică şi xeroderma pigmentosum. Majoritatea degenerărilor cerebeloase şi spinocerebeloase moştenite nu au o cauză cunoscută până în prezent. În general, aceste tulburări pot fi împărţite în cele cu debut precoce (sub vârsta de 20 de ani), care, de obicei, se transmit autosomal recesiv (exemplul cel mai comun este ataxia Friedreich) şi cele cu debut tardiv care sunt cel mai adesea transmise dominant.

Ataxiile ereditare cu debut precoce

Ataxia Friedreich

Această afecţiune este un exemplu de degenerare spinocerebeloasă. Elementul dominant îl constitue ataxia progresivă care debutează în copilărie sau adolescenţă. Boala este moştenită ca o trăsătură autosomală recesivă şi atinge în mod aproximativ egal persoane de ambele sexe. Gena purtătoare a fost localizată pe braţul lung al cromozomului 9 în regiunea q_{13}-q_{21}. Leziunea constă în degenerarea celulelor ganglionare mari din rădăcina posterioară, însoţită de pierderea fibrelor mari mielinizate din nervii periferici şi de degenerarea coloanelor posterioare. Degenerarea este, de asemenea, evidentă în coloana Clarke, în tracturile spinocerebeloase şi în căile corticospinale. Se observă o pierdere de grad variabil a celulelor Purkinje din cerebel.

Vârsta medie a debutului este 11–12 ani. Simptomul de debut este aproape invariabil o ataxie a mersului, deşi deformări ale piciorului sau ale coloanei vertebrale pot să apară anterior ataxiei. La început, ceea ce se poate observa este că mersul copilului devine greoi, că acesta are tendinţa să se împiedice şi să cadă cu uşurinţă. Pe măsură ce boala progresează, mersul devine mai lipsit de siguranţă şi mai neregulat. Pacientul merge legănat, cu o bază de susţinere largă. Implicarea membrelor superioare apare mai târziu, la început sub forma unei lipse de îndemânare pentru mişcările fine, iar ulterior pentru toate mişcările. Devine evidentă o tremurătură intenţională grosolană. Şi trunchiul este afectat, corpul executând mişcări oscilante atunci când nu este sprijinit în poziţie şezândă sau în picioare. Uneori apare şi o tremurătură regulată a capului (titubaţie). În circa un sfert din cazuri apare nistagmusul. Se instalează dizartria de tip cerebelos care uneori poate fi atât de gravă încât vorbirea este ininteligibilă.

La început nu se remarcă scăderea forţei musculare, dar ea se intensifică o dată cu evoluţia bolii, începând cu membrele inferioare şi afectând mai târziu membrele superioare. Aceasta este rezultatul degenerării căilor corticospinale, severitatea fiind variabilă de la caz la caz. Răspunsul la stimularea plantară devine în extensie dar tonusul nu este, de obicei, crescut din cauza tulburărilor care se dezvoltă în fibrele aferente de la fusurile musculare. Poate exista o atrofie moderată a masei musculare din regiunea anterioară a gambei şi a muşchilor mici de la mâini determinată de pierderea celulelor din cornul anterior al măduvei. Funcţiile emonctorii nu sunt afectate.

Pierderea celulelor ganglionare mari din rădăcina posterioară duce la deteriorarea simţului mioartrokinetic, a percepţiei vibraţiilor şi, într-o oarecare măsură, a sensibilităţii la presiune, la început distal, la membrele inferioare. Afectarea simţului proprioceptiv determină o suprapunere a unui element senzorial în cursul ataxiei cerebeloase. Reflexele tendinoase sunt diminuate sau lipsesc.

În afară de un nistagmus ocazional, mişcările oculare sunt de obicei nemodificate. Pupilele nu sunt afectate. În aproximativ o treime din cazuri apare atrofia optică şi 10% dintre pacienţi prezintă surditate sensori-neurală.

Deformările scheletice sunt asociate în mod frecvent, în special deformările piciorului (pes cavus, pes equinovarus), ca şi cifoscolioza. În stadiile tardive apar contracturi ale genunchilor. Electrocardiografia pune în evidenţă inversarea undelor T şi hipertrofie ventriculară la aproape 70% dintre pacienţi. Ecocardiografia sugerează prezenţa unei cardiomiopatii hipertrofice obstructive, dar aceste elemente nu sunt specifice, iar electrocardiograma este mai sensibilă în detectarea cardiomiopatiei. Modificările electrocardiografice apar precoce în cursul bolii şi tind să nu fie asociate cu simptome corespunzătoare. Insuficienţa cardiacă apare tardiv şi este accelerată de aritmiile supraventriculare.

Deşi demenţa progresivă nu este una dintre trăsăturile bolii, în unele cazuri se observă o inteligenţă scăzută. Incidenţa diabetului zaharat se constată la 10% dintre pacienţii cu ataxie Friedrich.

Boala are un caracter lent progresiv, vârsta cea mai obişnuită a decesului fiind spre sfârşitul celui de-al patrulea deceniu de viaţă. Deformările picioarelor şi ale coloanei vertebrale pot necesita corectare ortopedică. În cele din urmă, pacienţii nu mai pot părăsi patul iar decesul survine, de obicei, ca urmare a unei infecţii intercurente şi a insuficienţei cardiace asociate.

Alte ataxii ereditare cu debut precoce

O altă afecţiune, genetic diferită dar asemănătoare ataxiei Friedreich, are un prognostic mai benign. Vârsta de debut este aceeaşi, şi aici transmisiunea se face în mod autosomal recesiv, dar reflexele osteotendinoase sunt păstrate şi nu există anomalii cardiace asociate sau diabet. Alte boli rare din această categorie de ataxii includ sindromul Ramsay Hunt caracterizat printr-o asociere

a unei degenerări spinocerebeloase cu epilepsia mioclonică şi o degenerare cerebeloasă care este acompaniată de hipogonadism.

Ataxiile ereditare cu debut tardiv

Această categorie de afecţiuni, dintre care cea mai cunoscută este atrofia cerebeloasă tardivă Marie, include cazuri de ataxie ereditară în care debutul survine mai târziu decât în ataxia Friedreich, simptomele evoluând în cursul deceniilor 3 şi 4 de viaţă, sau chiar mai târziu. Este limpede că Marie a adunat laolaltă afecţiuni care constitue un grup heterogen, dar descrierea pe care a făcut-o subliniază mai bine diferenţa dintre categoria de ataxii ereditare tardive şi cea care include ataxiile instalate precoce.

Ataxia cerebeloasă dominant autosomală

Aceasta cuprinde grupul principal de tulburări ataxice ereditare cu debut în perioada adultă a vieţii. Vârsta la debut se situează între 30 şi 50 de ani şi există o oarecare confuzie în ceea ce priveşte diagnosticul. O mare parte din această confuzie izvorăşte din variabilitatea simptomatologiei clinice între bolnavii din aceeaşi familie şi cei din familii diferite, astfel încât s-a afirmat că există numeroase boli separate. În cazul ataxiei spinocerebeloase de tip I (SCA 1), analiza de asociere a localizat gena în zona 6p22–p23. În această regiune a fost identificată la persoanele afectate o expansiune trinucleotidică repetată, alela anormală cea mai lungă fiind observată în cazurile cu debut juvenil. În alte tulburări, anomalia genetică este localizată pe cromozomul 12q23–q24 (SCA 2), sau 14q24–q31 (SCA 3), în timp ce în cazul altor familii aceste trei tipuri de asociere a locusurilor genetice au fost excluse. Apariţia unei ataxii cerebeloase lent progresive, constând din dizartrie, tremurătură intenţională a membrelor superioare şi un mers de tip ataxic sunt trăsăturile clinice principale. Aceşti pacienţi prezintă însă şi alte manifestări clinice, inclusiv demenţă, atrofie optică, oftalmoplegie şi rigiditate extrapiramidală, care apar în diferite combinaţii. Boala Machado-Joseph, degenerarea cerebeloasă transmisă dominant, este caracterizată de o asociere cu oftalmoplegie şi alte elemente. Ea a fost descrisă la o familie portugheză originară din Azore iar anomalia genetică se află în zona 14q24–q31 (SCA 3). Din punct de vedere patologic, aceste ataxii cerebeloase transmise dominant (SCA 3) sunt considerate a fi identice cu atrofia olivo-ponto-cerebeloasă, deşi este clar că modificările neuropatologice sunt mai mari şi că tipul de modificare neuropatologică variază şi între membrii afectaţi ai aceleiaşi familii.

Alte degenerări cerebeloase cu debut tardiv

O degenerare cerebeloasă corticală tardivă care apare în jurul vârstei de 50 de ani a fost identificată de Marie, Foix şi Alajouanine. Ea este caracterizată de o ataxie predominant de mers şi truncală asociată degenerării vermisului cerebelos. S-au descris şi degenerări cerebeloase cu debut tardiv, moştenite dominant, cum este cea asociată cu surditate şi mioclonii. În multe cazuri, ataxia cerebeloasă cu debut tardiv, în special cea fără oftalmoplegie sau atrofie optică, este, probabil, de natură nongenetică.

Paraplegia spastică ereditară

Paraplegia spastică ereditară poate fi clasificată în forma "pură" (boala Strümpell) şi în cazuri în care coexistă o varietate de manifestări. În boala Strümpell, transmisiunea se face autosomal dominant sau autosomal recesiv. Boala poate debuta în copilărie, sau chiar în cursul primului an de viaţă, sub forma unei dezvoltări motorii întârziate. În alte cazuri, debutul survine în cursul vieţii adulte. Din cauza spasticităţii şi a slăbiciunii membrelor inferioare bolnavii au dificultăţi la mers. Reflexele osteotendinoase sunt exagerate iar răspunsul plantar este în extensie. În cazurile cu debut precoce pot apărea deformări ale piciorului. Unii dintre pacienţi prezintă un grad moderat de ataxie cerebeloasă şi deficienţe senzoriale de tip columnar posterior. Boala progresează lent şi poate afecta ulterior membrele superioare. Pot să apară incontinenţă urinară sau micţiuni precipitate. Din punct de vedere anatomopatologic există o degenerare a căilor corticospinale din cordoanele laterale ale măduvei spinării şi o oarecare pierdere de fibre la nivelul fasciculelor gracilis din cordoanele dorsale.

În ceea ce priveşte tratamentul, în cazurile în care spasticitatea este gravă, se poate administra baclofen sau dantrolen pe cale bucală, ceea ce poate uşura într-o oarecare măsură simptomele. Administrarea intratecală de baclofen cu ajutorul unei pompe este utilă în anumite cazuri. De asemenea, administrarea de propantelin poate ameliora problemele urinare. Uneori este necesară o corectare chirurgicală a deformărilor piciorului.

Tulburări genetice în cadrul cărora este asociată o paraplegie spastică cu alte manifestări clinice includ sindromul Sjögren-Larsson, o afecţiune transmisă recesiv, care asociază ihtioză congenitală şi oligofrenie şi care debutează precoce cu paraplegie spastică, precum şi tulburarea ereditară transmisă mai ales dominant în care paraplegia este asociată cu amiotrofie distală a membrelor, asemănătoare atrofiei musculare peroniere.

Tulburările metabolismului lipidic

Neurolipidozele

Lipidozele constitue un grup de tulburări caracterizate prin acumularea intracelulară de diferite lipide. Unele afectează în mod predominant sistemul nervos, în timp ce altele interesează mai ales sistemul reticulo-edotelial, dar pot afecta concomitent şi ţesuturile nervoase. Aceste manifestări sunt clasificate în funcţie de tipul de lipide care este depozitat.

Boala Niemann-Pick

Această afecţiune constă dintr-un grup de patru tulburări ereditare transmise recesiv caracterizate prin acumularea de lipide în "celule spumoase" din sistemul reticulo-edotelial. În tipurile A şi B se acumulează sfingomielină, ca urmare a unui deficit de sfingomielinază, a cărei genă se află pe cromozomul 11. În tipul A apar, în primele 6 luni de viaţă, deteriorare mintală progresivă, paralizie hipotonică şi hepatosplenomegalie, care duc la existus înainte de vârsta de 3 ani. În 50% din cazuri se constată la examenul fundului de ochi o pată de culoare roşie-cireşie în zona maculară. Tipul B nu afectează sistemul nervos. Tipurile C şi D sunt asemănătoare tipului A, dar materialul care este depozitat constă din colesterol şi lipide neutre. Activitatea sfingomielinazei este normală.

Lipidoza glucozil-ceramidică (Boala Gaucher)

Există trei variante, toate fiind moştenite recesiv şi caracterizate prin hepatosplenomegalie asociată acumulării de glucozil-ceramidă în histiocite, ca urmare a deficitului enzimatic de

glucocerebrozidază. Tipul 1, cu debut în viaţa adultă, nu afectează sistemul nervos, dar tipurile 2 şi 3 care debutează în copilărie şi în adolescenţă, caracterizate de un progres mai rapid, sunt însoţite de afectarea considerabilă a creierului.

Gangliozidozele

Acestea includ un grup de tulburări moştenite, transmise recesiv, caracterizate de o combinaţie de demenţă progresivă, epilepsie şi pierdere a vederii. Tulburările sunt datorate unei degradări deficitare a gangliozidelor. Există câteva gangliozidoze GM1, care sunt rezultatul unui deficit moştenit al *beta*-galactosidazei. În forma infantilă, în care gena defectă se găseşte pe cromozomul 3p14.3, există o depozitare generalizată de gangliozide GM1 care afectează creierul, viscerele, şi scheletul. Debutul coincide cu naşterea sau are loc în perioada copilăriei precoce şi manifestarea iniţială este o deficienţă de creştere asociată cu hepatosplenomegalie. Ulterior devine evidentă deteriorarea motorie şi mintală şi se poate constata prezenţa unei pete de culoare roşie-cireşie la nivelul maculei, consecinţa degenerării retiniene. Anomaliile scheletului, inclusiv trăsături faciale anormale, au făcut ca această afecţiune să fie denumită şi "sindrom pseudo-Hurler". Decesul survine înainte de vârsta de 3 ani. Există şi o variantă cu debut în perioada adolescenţei.

Gangliozidozele GM2 implică depozitarea de gangliozide GM2 mai ales în sistemul nervos. Într-o primă variantă, denumită boala Tay-Sachs, tulburările debutează din primele 6 luni de viaţă. Boala se observă mai frecvent la evreii Askenazi. La început se observă o întârziere în dezvoltare, urmată de demenţă progresivă, hipotonie şi pierderea vederii. Ulterior apar crize epileptice şi în final se instalează o spasticitate generalizată. Moartea survine, de obicei, în al patrulea an de viaţă. Tulburarea este determinată de un deficit de hexozaminidază A şi gena purtătoare este localizată pe cromozomul 15q23-q24. Determinări efectuate pe probe de ser permit să se stabilească existenţa stării de purtător şi în unele ţări s-au efectuat programe de triaj în masă în acest scop. De asemenea, este posibil diagnosticul antenatal prin amniocenteză. Nu există tratament specific. Tipul 2 de boală (boala Sandhoff) este similar din punct de vedere clinic dar implică o deficienţă combinată de hexozaminidază A şi B. Există şi o formă cu debut juvenil, precum şi fenotipuri care se prezintă sub forma atrofiei musculare spinale, a degenerării spinocerebeloase sau a unui sindrom distonic. Gena este localizată pe cromozomul 5q13.

Lipofuscinoza ceroidă neuronală

Sub această denumire sunt grupate un număr de tulburări rare caracterizate prin combinaţii diverse de degenerare retiniană, demenţă progresivă, epilepsie, spasticitate şi ataxie. Debutul poate fi în copilărie (Santavuori), în perioada prepuberală (Jansky-Bielschowsky), juvenil (Spielmeyer-Vogt), sau în perioada adultă (Kufs). Manifestările sunt cunoscute sub un mare număr de denumiri. Astfel, cazurile din perioada prepuberală şi juvenilă sunt denumite cu termenul colectiv de boala Batten. În aceste cazuri se observă depozitarea de lipopigment în neuroni, dar baza moleculară a tulburărilor nu a putut fi determinată. Gena pentru forma juvenilă este localizată pe cromozomul 16p12.1.

Leucodistrofiile

Aceste tulburări sunt caracterizate printr-o dezintegrare difuză a substanţei albe din sistemul nervos central şi uneori de o demielinizare segmentară a nervilor periferici. Corpurile celulare ale neuronilor sunt în general cruţate, deşi atât teaca de mielină, cât şi axonii arată zone de distrucţie (observate în substanţa albă).

Leucodistrofia metacromatică (lipidoza sulfatidică)

Varianta cea mai frecventă este cea care se manifestă în perioada infantilă tardivă – din al treilea an de viaţă. Debutul este caracterizat de scădere de forţă şi ataxie la nivelul membrelor. Ulterior se instalează o demenţă progresivă, pot apărea crize epileptice şi, în unele cazuri, atrofie optică. Reflexele osteo-tendinoase pot fi diminuate la pacienţii la care implicarea nervilor periferici este importantă. Viteza de conducere prin nervi este scăzută. Decesul poate surveni după o evoluţie de câteva luni, dar uneori boala poate dura 5–6 ani. În faza terminală se constată demenţă, tetraplegie spastică şi adesea pierderea vederii.

Termenul de leucodistrofie metacromatică este explicat prin prezenţa în ţesuturile afectate a galactosil-sulfatidei care se colorează metacromatic cu coloranţi cum este violetul de cresyl şi albastrul de toluidină. Substanţa poate fi pusă în evidenţă în celule din urina proaspătă precum şi în celulele Schwann şi macrofage obţinute prin biopsia nervilor periferici sau din peretele rectal. Gena afectată se găseşte pe cromozomul 22q13–13qter iar transmiterea se face autosomal recesiv, fiind cauzată de o deficienţă de aril-sulfatază A. Deficitul poate fi pus în evidenţă pe leucocite.

Se observă şi forme juvenile şi adulte de leucodistrofie metacromatică, dar acestea sunt rare. Diagnosticul prenatal prin amniocenteză, precum şi testul activităţii aril-sulfatazei pe fibroblaştii din lichidul amniotic sunt posibile, în toate formele bolii. Sunt cunoscute şi variante determinate de asocierea deficitului de aril-sulfatază cu deficitul proteinei activatoare.

Leucodistrofia celulelor globoide (boala Krabbe)

Numele bolii este dat de prezenţa unor celule de dimensiuni mari, multinucleate, care conţin galactozilceramidă şi care se găsesc în zonele unde s-a produs deteriorarea substanţei albe. Boala se manifestă de la vârsta de 2–3 luni sub forma unei întârzieri în dezvoltare. Regresia devine apoi evidentă şi se constată pierderea reflexelor osteotendinoase. Pe măsură ce boala progresează apare hipertonia generalizată, asociată cu diferite tipuri de crize epileptice şi pierderea vederii. Decesul survine cel mai adesea în cursul primului an de viaţă, uneori în al doilea. Cazurile cu debut tardiv sunt rare.

Nervii periferici sunt şi ei afectaţi; biopsiile pun în evidenţă demielinizare segmentară şi incluzii în celulele Schwann. Viteza de conducere prin nervi este scăzută.

Transmiterea acestei tulburări se face în mod autosomal recesiv şi se datorează unei deficienţe de galactosilceramid-*beta*-galactozidază. Gena purtătoare este localizată pe cromozomul 14q21–q31. Deficienţa poate fi pusă în evidenţă pe leucocite sau ser.

Adrenoleucodistrofia şi adrenomieloneuropatia

(a se vedea capitolul 10)

În cadrul marelui grup de tulburări care se însoţesc de demielinizare întinsă în creier, şi care debutează în copilărie, cazurile de adrenoleucodistrofie constitue un subgrup separat prin modul de transmitere, şi anume prin cromozomul X, ca şi prin asocierea cu insuficienţă suprarenală, cu simptome care se aseamănă cu cele din boala Addison. Gena afectată se află pe cromozomul Xq28. Băieţii afectaţi prezintă o demenţă progresivă,

orbire corticală, ataxie şi un deficit motor spastic al membrelor. Uneori boala se prezintă ca o mieloneuropatie. Fetele care sunt purtătoare pot să prezinte o parapareză spastică moderată sau insuficienţă suprarenală.

Alte tulburări demielinizante rare

Boala Pelizaeus-Merzbacher este o boală transmisă recesiv, legată de cromozomul X, care apare în copilăria mică. Gena implicată se află pe cromozomul Xq22. Băieţii prezintă ataxie şi spasticitate. Tulburarea se datorează unei producţii defectuoase a proteolipidelor în mielina centrală. Boala Canavan apare, de asemenea, în prima copilărie, se transmite autosomal recesiv şi duce la deteriorare mintală progresivă şi megalencefalie asociate cu degenerescenţa spongioasă a substanţei albe. Boala este consecinţa unei deficienţe de aspartoacilază. Copiii afectaţi prezintă o eliminare crescută de acid N-acetilaspartic. Este posibil să se stabilească un diagnostic prenatal.

Boala Fabry (deficitul de *alfa*-galactosidază A)

Această afecţiune, cunoscută sub numele de angiokeratoma corporis diffusum, este determinată de o tulburare a metabolismului glicosfingolipidelor. Glicosfingolipidele neutre sunt depozitate în diverse ţesuturi ca urmare a unei deficienţe de enzimă *alfa*-galactozidază A. Boala se moşteneşte recesiv prin cromozomul X şi gena implicată se găseşte pe cromozomul Xq21.33-q22. Băieţii hemizigoţi afectaţi prezintă o neuropatie periferică ce se manifestă sub forma unor dureri severe în extremităţi, adesea cu debut în copilărie. Apar şi leziuni cerebrovasculare, infarcte sau hemoragii cerebrale. Simptomele nonneurologice includ opacifierea corneei, leziuni punctiforme angiectazice la nivelul trunchiului inferior, al feselor şi părţilor superioare ale coapselor, precum şi leziuni cardiace şi renale. Fetele heterozigote pot să prezinte manifestări uşoare, cel mai adesea sub forma opacificărilor corneene.

Deficienţa lipoproteică ereditară

Deficitul ereditar de lipoproteine cu densitate înaltă (boala Tangier) poate determina apariţia unei neuropatii periferice.

Abetalipoproteinemia ereditară (boala Bassen-Kornzweig) este o tulburare moştenită recesiv în cadrul căreia poate apărea o degenerare spinocerebeloasă cu manifestări care se aseamănă celor din ataxia Friedreich. Alte manifestări ale acestei boli rare includ malabsorbţie intestinală, degenerare pigmentară retiniană şi prezenţa de acantocite în sângele periferic. În afară de absenţa lipoproteinelor serice cu densitate joasă, nivelul colesterolului seric este şi el substanţial redus. Există indicaţii că apariţia leziunilor neurologice poate fi prevenită prin administrarea de vitamină E, a cărei absorbţie din intestin este deficitară. S-a descris şi o degenerare spinocerebeloasă la persoanele homozigote pentru hipobetalipoproteinemia ereditară, o afecţiune diferită din punct de vedere genetic.

Deficitul izolat de vitamina E

Un sindrom spinocerebelos asemănător ataxiei Friedreich a fost descris recent ca o consiecinţă a deficitului de vitamină E, în absenţa malabsorbţiei generalizate de grăsimi. Mecanismul precis al acestei tulburări nu a fost încă stabilit. Transmiterea se face autosomal recesiv şi gena se găseşte pe cromozomul 8q. Tratamentul constă în administrarea de vitamină E.

Sindroamele neurocutanate

Această categorie cuprinde un număr de afecţiuni care asociază unele anomalii cutanate unor varietăţi de tulburări neurologice.

Neurofibromatoza

Există două forme majore ale bolii, ambele fiind transmise autosomal dominant. Gena pentru neurofibromatoza de tip 1 (NF1, boala von Recklinghausen) se găseşte pe braţul lung proximal al cromozomului 17, la q11.2. Produsul genei, neurofibromina, face parte din familia de proteine care activează GTP-aza. Afecţiunea se manifestă cu un mare număr de simptome, cele mai caracteristice fiind apariţia unor zone focale de hiperpigmentare cutanată (de culoarea cafelei cu lapte), a neurofibroamelor multiple şi a nodulilor Lisch la nivelul irisului. Pigmentarea zonelor axilare şi inghinale este frecventă. Fibroamele cutanate sunt de dimensiuni variabile şi pot fi extrem de numeroase. Uneori se dezvoltă neuroame gigante plexiforme care conţin mari cantităţi de ţesut neurofibromatos subcutanat. Pot să apară neurofibroame plexiforme masive în mediastin, pelvis, sau în spaţiul retroabdominal, ca şi tumori cervicale paraspinale şi astrocitoame ale nervului optic, cerebelului sau ale trunchiului cerebral. Modificări maligne au loc într-un număr mic de neurofibroame periferice. În circa 10% din cazuri se observă deficit mintal datorat disgeneziei corticale difuze. Alte manifestări ale bolii includ glaucom congenital, feocromocitom, deformări ale coloanei vertebrale, fracturi patologice ale oaselor extremităţilor cu sudură imperfectă şi formarea de pseudoartroze şi gigantism local al membrelor. Neurofibroamele sunt formate din celule Schwann proliferate şi fibroblaşti într-o matrice colagenică străbătută în mod neregulat de fibre nervoase.

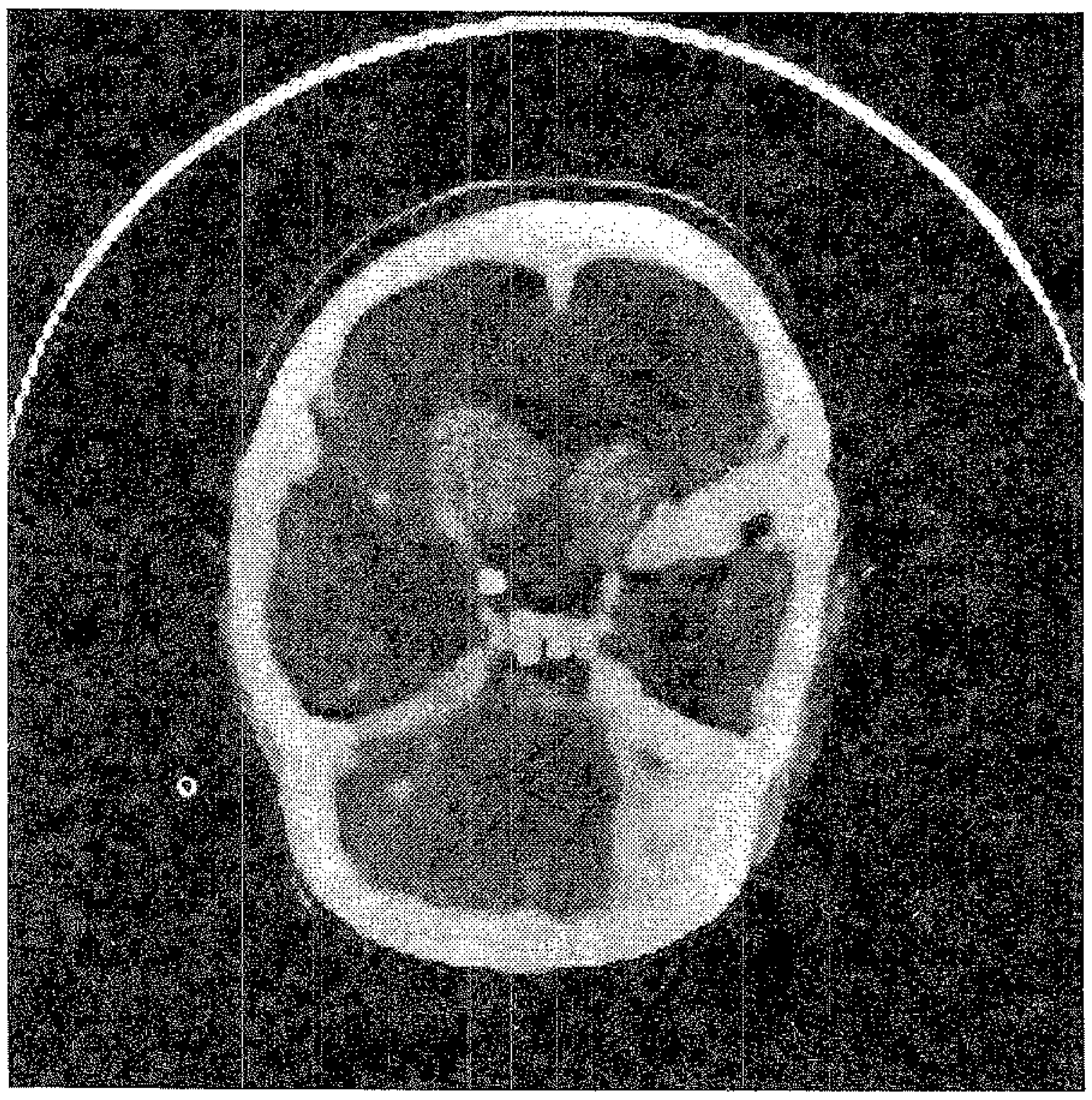


Fig. 8.1. Tomografie computerizată care arată neurinoame acustice la o pacientă cu neurofibromatoză de tip 2. Bolnava prezenta şi un astrocitom al măduvei toracice.

Majoritatea cazurilor de neurofibromatoză de tip 1 nu necesită tratament. Neurofibroamele care determină simptome de presiune pot fi excizate iar altele justifică îndepărtarea din motive cosmetice. Expansiunea rapidă a unei tumori, apariţia durerii şi semnele de deficit neurologic sugerează malignizarea, care survine mai frecvent la adolescenţi sau la adulţii tineri. Instalarea hipertensiunii fac necesare investigaţii pentru eventuala decelare a feocromocitomului, iar deformările coloanei vertebrale pot necesita intervenţii ortopedice. Produsul genei, merlina, este omologă cu proteinele de pe interfaţa membrană plasmatică/citoschelet. Gena pentru neurofibromatoza de tip 2 (NF2, sau neurofibromatoză centrală) se află pe cromozomul 22 la q12.2. Această formă de neurofibromatoză este caracterizată în special de neurinoame acustice bilaterale (fig.8.1). Tumorile se pot dezvolta şi la nivelul altor nervi cranieni sau al rădăcinilor medulare, precum şi paraspinal. Pot, de asemenea, să apară şi glioame sau meningioame. O altă caracteristică a bolii o constitue apariţia de opacităţi subcapsulare lenticulare posterioare de tip juvenil.

Neurofibromatoza segmentară, care afectează doar o parte a corpului, poate fi datorată unei mutaţii somatice.

Scleroza tuberoasă (boala Bourneville, epiloia)

Caracteristicile acestei afecţiuni sunt întârziere în dezvoltarea mintală, epilepsia şi apariţia unor leziuni cutanate specifice. Transmiterea se face dominant, dar poate fi transmisă şi de persoane care sunt asimptomatice, şi care au doar semne minime ale bolii. Cazurile izolate sunt frecvente, reprezentând 80–90% din totalul cazurilor. Este probabil că multe din acestea reprezintă mutaţii noi, în timp ce altele sunt transmise de purtătorii de genă care au doar manifestări lipsite de importanţă. Heterogenitatea genetică a fost bine stabilită, existând locus-uri separate pe cromozomul 9 (TSC1) şi 16p13.3 (TSC2). Gena pentru scleroza tuberoasă de tip 2 (TSC2) a fost identificată, iar produsul ei, denumit tuberină, are structura unei proteine activatoare a GTP-azei.

Leziunile cutanate cele mai precoce sunt zone de depigmentare foliacee neregulate care apar pe trunchi. Aceste zone sunt uşor de identificat când sunt examinate cu lampa Woods (iluminare ultravioletă). Adenomul sebaceu este un al doilea tip de leziune cutanată care apare pe obraji şi pe frunte, având o repartizare "în formă de fluture" (fig.8.2). Apar multipli negi cutanaţi de dimensiuni mici, care din punct de vedere histologic sunt fibromatoşi şi nu adenomatoşi. În cele din urmă un aspect "peticit" se dezvoltă pe porţiunea inferioară a trunchiului posterior, caracterizat de un aspect rugos al pielii, cu o coloraţie gălbuie, aspect care a fost asemănat cu pielea de rechin.

Modificările cerebrale constau în retardare mintală cu debut în copilărie. Aceasta poate fi statică, sau poate evolua lent, afectând în mod progresiv funcţiile cognitive, adesea în asociere cu tulburări de comportament. Pot apărea manifestări epileptice cu crize recurente de tip focal sau generalizate, atât la bolnavii cu tulburări mintale cât şi la cei cu o dezvoltare intelectuală normală. Leziunile cerebrale, care pot fi puse în evidenţă prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică, sunt caracterizate de prezenţa unor mase nodulare sau tuberoase care conţin celule gliale proliferate şi neuroni deformaţi de dimensiuni mari. Aceste leziuni se pot calcifica. Ele sunt diseminate în tot cortexul cerebral şi se întind şi în ventriculi unde dau un aspect particular pe pneumoencefalogramă (aspect comparat cu scurgerea de ceară de la lumânare). Uneori, din aceste leziuni, iau naştere glioame.

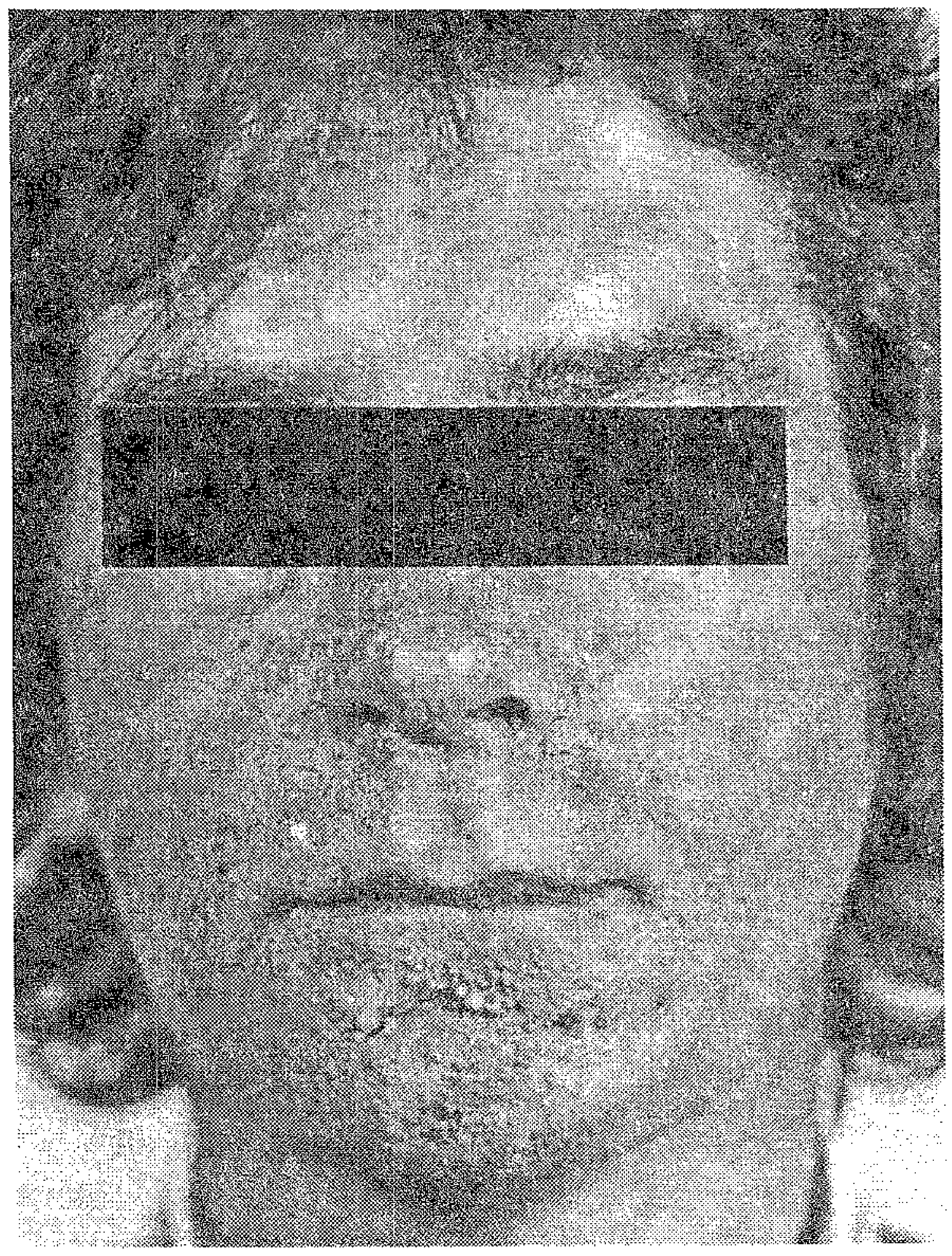


Fig. 8.2. Adenoame sebacee la un pacient cu scleroză tuberoasă.

Pot fi, de asemenea, prezente tumori retiniene denumite facoame, şi uneori se dezvoltă şi rabdomioame cardiace, precum şi hamartoame pulmonare şi renale. Se poate asocia şi boala renală polichistică.

Tratamentul constă în controlul epilepsiei şi al tulburărilor mintale şi de comportament. Multe din cazurile grave necesită instituţionalizare.

Hemangioblastoza cerebeloretiniană (boala von Hippel-Lindau)

Această afecţiune determină apariţia de tumori vasculare la nivelul retinei şi în sistemul nervos central, cel mai adesea în cerebel şi măduvă. Transmiterea se face în mod autosomal dominant. Gena afectată se află pe cromozomul 3p26–25.

Leziunile retiniene constau din malformaţii vasculare angiomatoase, în timp ce leziunile cerebeloase sunt hemangioblastoame, frecvent de tip chistic, care se pot dezvolta lent ca o tumoare cerebeloasă, în care caz tratamentul chirurgical poate fi necesar. Astfel de tumori pot fi asociate cu policitemie, determinată de producţia tumorală de eritropoietină sau de substanţe similare. Hemangioblastoamele pot să se dezvolte şi în măduvă, dar numai rareori în emisferele cerebrale.

Pielea nu este afectată, dar alte ţesuturi, în afara sistemului nervos, pot fi implicate, hemangioblastoame putând apărea în pancreas, rinichi şi glandele suprarenale, asociate cu prezenţa unor chisturi multiple. Pot să apară şi hipernefroame.

Trebuie subliniat aici că majoritatea hemangioblastoamelor cerebeloase nu sunt de natură genetică.

Ataxia telangiectazică (sindromul Louis-Bar)

Includerea acestei tulburări printre sindroamele neurocutanate este determinată de coincidența unei degenerări cerebeloase progresive cu leziunile vasculare cutanate. Transmiterea se face autosomal recesiv iar gena este localizată pe cromozomul 11q22.3-q23.1. Ataxia debutează în fragedă copilărie, iar apraxia oculomotorie și coreoatetoza începe mai târziu. Telangiectazia conjunctivală este prezentă aproape de la început, devenind evidentă ulterior la nivelul feței și la încheieturile membrelor. Unii dintre pacienți prezintă o deficiență de imunoglobuline și fac infecții recurente, iar apariția malignizărilor poate complica tabloul clinic. În culturile de fibroblaști cutanați poate fi demonstrat un defect de reparare a ADN după expunere la radiația X. Copiii afectați nu mai pot merge în jurul vârstei de 12 ani, decesul survenind în cursul celui de-al doilea sau al treilea deceniu de existență.

Epilepsiile mioclonice ereditare

(a se vedea și capitolul 10)

Există un număr de tulburări în cadrul cărora crize epileptice generalizate cu mioclonii sunt asociate cu o degenerare neurologică progresivă care are la bază o anomalie genetică.

Boala cu corpi Lafora

Aceasta este forma cel mai clar definită de epilepsie mioclonică progresivă. Boala constă dintr-o combinație de crize epileptice majore, mioclonus și demență progresivă. Debutul are loc în copilăria târzie sau la începutul adolescenței, moartea survenind, de obicei, înainte ca bolnavul să atingă vârsta adultă. Mai târziu în cursul bolii pot apărea semne cerebeloase. Caracteristică este prezența corpilor de incluziune intracelulari în neuronii din cortexul cerebral și în nucleii dințați din cerebel. Aceste incluziuni pot, de asemenea, să fie observate în ficat, în mușchii scheletului, de unde se pot recolta cu ușurință biopsii în vederea stabilirii diagnosticului. Corpii Lafora sunt constituiți din poliglucosan. Boala este cauzată de o genă care se transmite autosomal recesiv. Tratamentul este dirijat în sensul controlului epilepsiei.

Există și alte tulburări mai puțin bine caracterizate, cu o evoluție mai îndelungată, în cadrul cărora epilepsia și miocloniile sunt asociate cu ataxia. Printre acestea se numără ataxia mioclonică progresivă (sindromul Ramsay-Hunt) și epilepsia familială progresivă de tip Unverricht-Lundborg (mioclonia baltică și mediteraneană). În aceste forme nu sunt prezenți corpii Lafora. Gena care determină boala Unverricht-Lundborg se găsește pe cromozomul 21q22.3. Mioclonusul și ataxia, asociate cu alte elemente, pot fi observate și în boala mitocondrială.

Sialidoza

Sindromul caracterizat de pata roșie-cireșie în zona maculară și mioclonus este o tulburare transmisă autosomal recesiv, care debutează în copilăria tardivă, în perioada adolescenței sau la începutul vieții adulte, și care constă dintr-o combinație de mioclonus, ataxie și pete roșii-cireșii la nivelul maculelor, precum și cataractă. Sialidoza dismorfică a copilăriei este o afecțiune similară care debutează în fragedă copilărie și în care tulburările mentale, miocloniile și ataxia sunt asociate cu trăsături faciale grosolane și alte modificări dismorfice. Ambele tulburări sunt determinate de un deficit de sialidază.

Miocloniile din cursul acestor afecțiuni pot răspunde la tratamentul cu clonazepam sau la doze mari de piracetam. 5-Hidroxitriptofanul este mai puțin eficace decât în tratamentul miocloniilor postanoxice.

Atrofiile musculare spinale ereditare

Acestea constitue un grup de tulburări care implică o degenerare selectivă a celulelor din cornul anterior și uneori și al nucleilor motori ai nervilor cranieni inferiori. Ele pot fi clasificate în funcție de tipul de implicare și vârsta la care are loc debutul. Vor fi descrise mai jos doar variantele mai obișnuite.

Atrofia musculară spinală proximală ereditară

Boala, cunoscută și sub numele de boala Werdnig-Hoffmann, debutează aproape totdeauna în primul an de viață. Poate avea chiar un debut prenatal și este cauza sindromului copilului "moale". Ulterior, deficitul de forță musculară progresivă se generalizează și implică și musculatura bulbară, decesul survenind de obicei înaintea vârstei de 4 ani. Există și cazuri cu evoluție prelungită (formă cronică a copilăriei). În cazul formei juvenile ereditare (boala Kugelberg-Welander), debutul are loc în jurul vârstei de 2 ani, uneori chiar în perioada adolescenței. Implicarea proximală a membrelor și a musculaturii trunchiului imită distrofia musculară forma centurilor, dar se pot observa și fasciculații. Evoluția este relativ beningnă dar în unele cazuri se instalează în cursul vieții adulte o incapacitate progresivă. În alte cazuri simptomele sunt ușoare. Toate cele trei forme de boală se transmit autosomal recesiv și gena implicată se află pe cromozomul 5q12.2–q13.3. Este vorba probabil de gene alelice.

Neuronopatia bulbospinală legată de cromozomul X

Această afecțiune, cunoscută și sub numele de sindrom Kennedy, este caracterizată de apariția, de obicei la vârsta de 30-40 de ani, a unei slăbiciuni progresive a membrelor și ulterior a unei paralizii bulbare. Se constată de regulă apariția fasciculațiilor la musculatura facială. Adesea se observă, de la începutul vieții adulte, tremor postural al membrelor superioare și crampe musculare. În aproape 50% dintre cazuri apare ginecomastie și unii dintre pacienți au diabet zaharat. Tulburarea se datorează unei expansiuni repetate trinucleotidice în gena androgenă receptoare de pe brațul lung proximal al cromozomului X la q21.3–q22.

Alte tulburări diverse

Există o mare varietate de alte tulburări moștenite, rare, dintre care cele de mai jos merită o scurtă mențiune.

Neuropatia optică ereditară

Neuropatia optică juvenilă transmisă dominant

Această tulburare duce la instalarea insidioasă a atrofiei optice bilaterale în timpul copilăriei, pierderea de vedere putând fi moderată sau gravă. Se poate detecta un scotom central sau centrocecal. Electroretinografia și potențialele evocate vizuale nu

pun în evidență o pierdere a receptorilor retinieni și sugerează că leziunea afectează elemente retiniene neuronale. Nu există anomalii neurologice asociate.

Neuropatia optică ereditară Leber

În această afecțiune se instalează o pierdere acută sau subacută, bilaterală, a vederii la bărbați între 18 și 30 de ani. Boala poate fi observată atât la vârste mai mici cât și la vârste mai mari. Manifestările pot să se limiteze la un singur ochi un timp îndelungat. Inițial se constată o creștere a dimensiunii petei oarbe pentru ca, ulterior, pierderea să afecteze vederea centrală, producând un scotom centrocecal de dimensiuni mari. În faza acută apare o umflare a stratului de fibre nervoase din jurul papilei, asociată cu arteriole retiniene tortuoase și telangiectazii peripapilare. Mai târziu papila se atrofiază. În cazul pacientelor, instalarea bolii are loc la o vârstă mai avansată, fiind însoțită de un sindrom de tip scleroză multiplă. Boala este transmisă numai de femei și recent s-a arătat că este datorată mutațiilor ADN din mitocondrii.

Mucopolizaharidozele

Mucopolizaharidozele constitue un grup de tulburări legate de deficitul unor enzime lizozomale specifice, determinând acumularea în diferite țesuturi a mucopolizaharidelor acide și a gangliozidelor, precum și prezența de mucopolizaharide în urină. Atât în sindromul Hurler transmis recesiv, cât și în sindromul Hurler legat de cromozomul X, manifestările la nivelul scheletului, ca și altele, pot fi însoțite de deficit mintal și degenerare pigmentară retiniană. În sindromul Hurler apare și o scădere de forță musculară asociată cu spasticitate la nivelul membrelor. Și în sindromul Sanfilippo care se transmite recesiv se poate observa deficit mintal. Neuropatiile de încarcerare pot să apară în unele forme, fiind în legătură cu modificările osoase.

Encefalopatia necrozantă subacută (sindromul Leigh)

Această denumire se aplică unei encefalopatii fatale care debutează în primii doi ani de viață sub forma unor combinații variabile de deficit mintal, crize epileptice, atrofie optică, ataxie cerebeloasă și insuficiență respiratorie centrală asociată cu acidoză lactică. Examenul anatomo-patologic pune în evidență leziuni necrotice în trunchiul cerebral și o dezvoltare anormală a vaselor mici. Nu apar hemoragii. Distribuția leziunilor este într-o oarecare măsură asemănătoare cu cea din encefalopatia Wernicke. Boala poate avea și un debut tardiv, leziunile fiind similare. Din punct de vedere genetic boala este heterogenă, unele dintre cazuri fiind transmise probabil autosomal recesiv, fiind în legătură cu deficite ale complexului de piruvat-dehidrogenază. Altele sunt de tipul encefalomiopatiei mitocondriale.

Degenerarea neuronală progresivă infantilă cu boală hepatică (sindromul Alpers-Huttenlocher)

Această afecțiune, transmisă probabil autosomal recesiv, debutează la vârsta de 3–15 luni cu retard în dezvoltare. Vărsăturile și hipotonia sunt simptome curente, fiind urmate de crize epileptice intratabile. Decesul survine între 10 și 90 de luni. Din punct de vedere anatomo-patologic se constată o pierdere importantă neuronală și astrocitoză în special în cortexul cerebral, precum și degenerescență grăsoasă, pierdere de hepatocite și fibroză în ficat. Se presupune că boala se datorează unui defect biochimic care nu a fost încă identificat.

Distrofia neuroaxonică infantilă (boala Seitelberger)

Aceasta este o afecțiune rară, transmisă probabil recesiv, care debutează între 1 și 3 ani cu scădere de forță musculară progresivă. Gena implicată se află pe cromozomul 22q13–qter.În plus, se instalează atropie optică, decesul survenind înainte de 10 ani. Atât în creier cât și în măduvă sunt prezente leziuni degenerative, cea mai importantă dintre acestea fiind apariția unor umflături axonice din substanța cenușie a creierului și măduvei.

Sindromul Menkes

Sindromul Menkes este o tulburare transmisă recesiv și legată de cromozomul X, care debutează prin tulburări de dezvoltare în primele luni de viață. Locus-ul genic este Xq12–q13. Apar hipotonie sau hipertonie musculară și crize epileptice, aceste simptome fiind asociate cu un aspect anormal al părului. Pe scalp firele sunt rare, rigide și de culoare cenușie. Examinate la lupă firele prezintă un aspect spiralat și fragmentare parțială. Nivelul cuprului și cerulopasminei serice sunt scăzute și se presupune că această tulburare este rezultatul unei absorbții deficitare a cuprului din intestin. Este posibil un diagnostic prenatal.

Sindromul Lesch-Nyhan

Și această afecțiune este legată de o anomalie a cromozomului X, transmisă recesiv (a se vedea și capitolul 10) caracterizată de lipsa unei enzime implicată în metabolismul purinelor – hipoxantin-guanin fosforibosil transferază. Defectul este localizat la nivelul Xq25–q27.2 Simptomele cele mai importante sunt o hiperproducție de acid uric, însoțită de hiperuricemie, asociată cu diverse manifestări neurologice și comportamentale, inclusiv deficit mental, automutilare, coreoatetoză, semne piramidale și spasticitatea membrelor. Anomaliile neurologice apar în copilărie și decesul survine, de obicei, la 20–30 de ani prin insuficiență renală. Alopurinolul poate reduce unele dintre efectele nonneurologice ale hiperuricemiei, dar nici un fel de tratament nu poate influența tulburările neurologice, al căror mecanism, de altfel, nu este înțeles. Este posibil atât un diagnostic prenatal cât și detectarea purtătorilor.

Sindromul Cockayne

Este o tulburare transmisă autosomal recesiv care constă în nanism, microcefalie, progerie, deficit mintal, cataractă, retinopatie pigmentară și ataxie. Debutul are loc în copilărie. Se constată și sensibilitate cutanată la ultraviolete. Modificările cerebrale sunt de tip leucodistrofic și se descrie coexistența unei neuropatii demielinizante.

Bibliografie

Baraitser, M. (1990). *The genetics of neurological disorders.* (2nd edn). Oxford University Press.

Bundey, S. (1992). *Genetics and neurology.* (2nd edn). Churchill Livingstone, Edinburgh.

Emery, A.E.H. and Rimoin, D.L. (1990). *Principles and practice of medical genetics.* (2nd edn). Churchill Livingstone, Edinburgh.

Harding, A.E. (1984). *The hereditary ataxias and related disorders,* Churchill Livingstone, Edinburgh.

Harding, A.E. and Deufel, T. (1992). *Inherited ataxias,* Raven Press, New York.

Martin, J.B. (1993). *Genetics in neurology.* În: *Annals of Neurology,* 34; 757-773.

Rosenberg, R.N., Prusiner, S.B., DiMauro, S., Barchi, R.L., and Kunkel, L.M. (eds) (1993). *The molecular and genetic basis of neurological disease.* Butterworth-Heinemann, Oxford.

9. Bolile demielinizante ale sistemului nervos central

D.A.S.COMPSTON

(Traducerea: Mădălina Stanciu şi Virgil Apostol)

Clincienii bănuiesc existenţa demielinizării atunci când simptomele şi semnele datorate deteriorării tracturilor de substanţă albă din sistemul nervos central apar cu un caracter subacut la adulţi tineri, diagnosticul de scleroză multiplă – de departe afecţiunea demielinizantă cea mai obişnuită la om – devenind probabil în cazul în care simptomele recidivează şi afectează diferite părţi ale creierului şi măduvei. Demielinizări se găsesc şi la originea a numeroase sindroame neurologice declanşate de boli infecţioase sau de vaccinări. Manifestările clinice ale demielinizării nu sunt specifice, simptome identice fiind întâlnite şi în alte tulburări care afectează aceleaşi părţi ale sistemului nervos.

Neurobiologie celulară

Neuropatologie

Anomalia iniţială în leziunile de scleroză multiplă, ca şi în demielinizarea focală izolată şi în encefalomielita acută diseminată, o constitue inflamaţia perivasculară. În majoritatea cazurilor, evoluţia se face în sensul formării de plăci caracterizate prin axoni demielinizaţi în prezenţa unui număr crescut de astrocite. Demielinizarea fără inflamaţie perivasculară poate să apară în mielinoliza pontină centrală şi într-un grup heterogen de afecţiunii reunite sub numele de boli dismielinizante.

Demielinizarea inflamatorie a sistemului nervos central depinde de pătrunderea limfocitelor activate prin bariera hematoencefalică. Aceasta favorizează contactul ţesutului cerebral perivascular cu toţi mediatorii imuni celulari şi solubili, dar modificările microscopice ale ţesutului cerebral în stare de inflamaţie acută sunt limitate iniţial la infiltrarea intensă perivenoasă cu celule mononucleate şi la hemoragie, fără să apară demielinizare. Celulele plasmatice se acumulează doar în leziunile mai vechi, în care se văd macrofage în contact cu oligodendrocite sau cu lamelele mielinice ale acestora, care suferă un proces de rupere, vacuolizare şi fragmentare. Uneori, fibrele nervoase sunt remielinizate în leziunile acute, aspecte cunoscute sub numele de plăci-fantomă, în care celule de tip oligodendrocitar resintetizează un strat subţire de mielină în jurul axonilor dezgoliţi. Leziunile cronice sunt caracterizate de o depleţie a oligodendrocitelor, de o proliferare a astrocitelor, de demielinizare, şi de rare celule inflamatorii şi oarecare pierdere de axoni. Plăcile de demielinizare sunt observate adesea în vecinătatea reţelelor venoase din jurul ventriculilor şi în corpul calos, în nervul optic, în trunchiul cerebral şi în măduva cervicală. Modificări inflamatorii apar şi în retină, structură lipsită de mielină, şi în nervii periferici.

În varianta Marburg a sclerozei multiple hiperacute, zone confluente mari de demielinizare sunt asociate cu pierdere importantă de axoni şi edem periferic, dar nu sunt decât semne minime de inflamaţie. Aspecte similare se observă şi în scleroza cerebrală difuză (boala Schilder), uneori cu cavităţi centrale, interesând creierul, cerebelul şi trunchiul cerebral. În boala Devic, leziunile principale se observă la nivelul nervilor optici şi al măduvei, dar demielinizarea nu este circumscrisă la aceste formaţiuni. În mielinoliza pontină centrală se observă o singură zonă de distrugere mielinică, bine delimitată, situată în zona anterioară a punţii, şi afectând toate căile mielinizate, fără a implica fibrele axonale; demielinizarea se observă uneori şi în afara punţii, dar nu există inflamaţie.

Dezvoltarea glială şi mielinizarea

Ţesutul glial este constituit din astrocite, oligodendrocite şi microglie. Oligodendrocitele sintetizează şi menţin tecile de mielină din sistemul nervos central prin formarea de învelişuri pentru segmente ale axonilor din vecinătate. Oligodendrocitele care sunt complet diferenţiate nici nu proliferează şi nici nu migrează. De asemenea, ele nu pot să efectueze remielinizarea axonilor după ce aceştia au suferit leziuni. Studii *in vitro* au arătat că, dintre celulele gliale, oligodendrocitele sunt foarte vulnerabile la efectele agenţilor inflamatori. Astrocitele constitue structura fizică de rezistenţă a sistemului nervos, definind limitele externe ale acestuia, contribuind la formarea barierei hematoencefalice şi realizând contactul cu nodulii Ranvier. Nu se ştie exact dacă fiecare funcţie este îndeplinită de acelaşi tip de celulă, şi este probabil că în creierul uman există linii separate de astrocite. Studii *in vitro* efectuate pe ţesut glial de la rozătoare au arătat că oligodendrocitele derivă din celule precursoare cu dublu potenţial care, sub controlul factorilor de creştere, se diferenţiază fie în oligodendrocite, fie în astrocite de tip 2, care intră în contact cu axonii la nivelul nodulilor Ranvier.

Aceşti progenitori gliali au potenţialul de a se divide, de a migra şi de a se diferenţia. Identificarea şi caracterizarea factorilor de creştere care dirijează dezvoltarea ţesutului glial, împreună cu identificarea prezenţei unor celule adulte progenitoare cu dublu potenţial în creierul de rozătoare, şi descoperirea precursorilor oligodendrocitelor în sistemul nervos adult la om constitue un domeniu foarte interesant de cercetare, care permite să se spere că un proces endogen de reparaţie glială şi de remielinizare ar putea fi posibil dacă după leziuni provocate sistemului nervos matur s-ar restabili condiţiile în care operează factorii de creştere în creierul în curs de dezvoltare (fig.9.1.).

Creierul şi inflamaţia

În mod tradiţional, creierul a fost considerat ca fiind protejat de acţiunea factorilor mediatori ai inflamaţiei, de către bariera hematoencefalică şi, în acelaşi timp, ca fiind lipsit de proprii factori imuni. În ciuda acestor ipoteze, s-a constatat că sistemul nervos central suferă adesea leziuni mediate de factori imunologici. Bariera hematoencefalică este constituită din celule endoteliale cerebrale înconjurate de o membrană bazală în jurul căreia prelungirile astrocitelor de tip 1 şi microglia stabilesc conexiuni strânse. Leziunile inflamatorii ale barierei hemato-encefalice survin atunci când celulele imune activate modifică moleculele de aderare de pe suprafaţa celulară şi sunt angrenate în procesele microvilare ale endoteliilor cerebrale; citokinele modifică exprimarea adresinelor vasculare de pe endotelii, care vor interacţiona cu liganzii de pe suprafaţa celulelor inflamatorii circulante activate şi vor ajuta la migrarea acestora în creier.

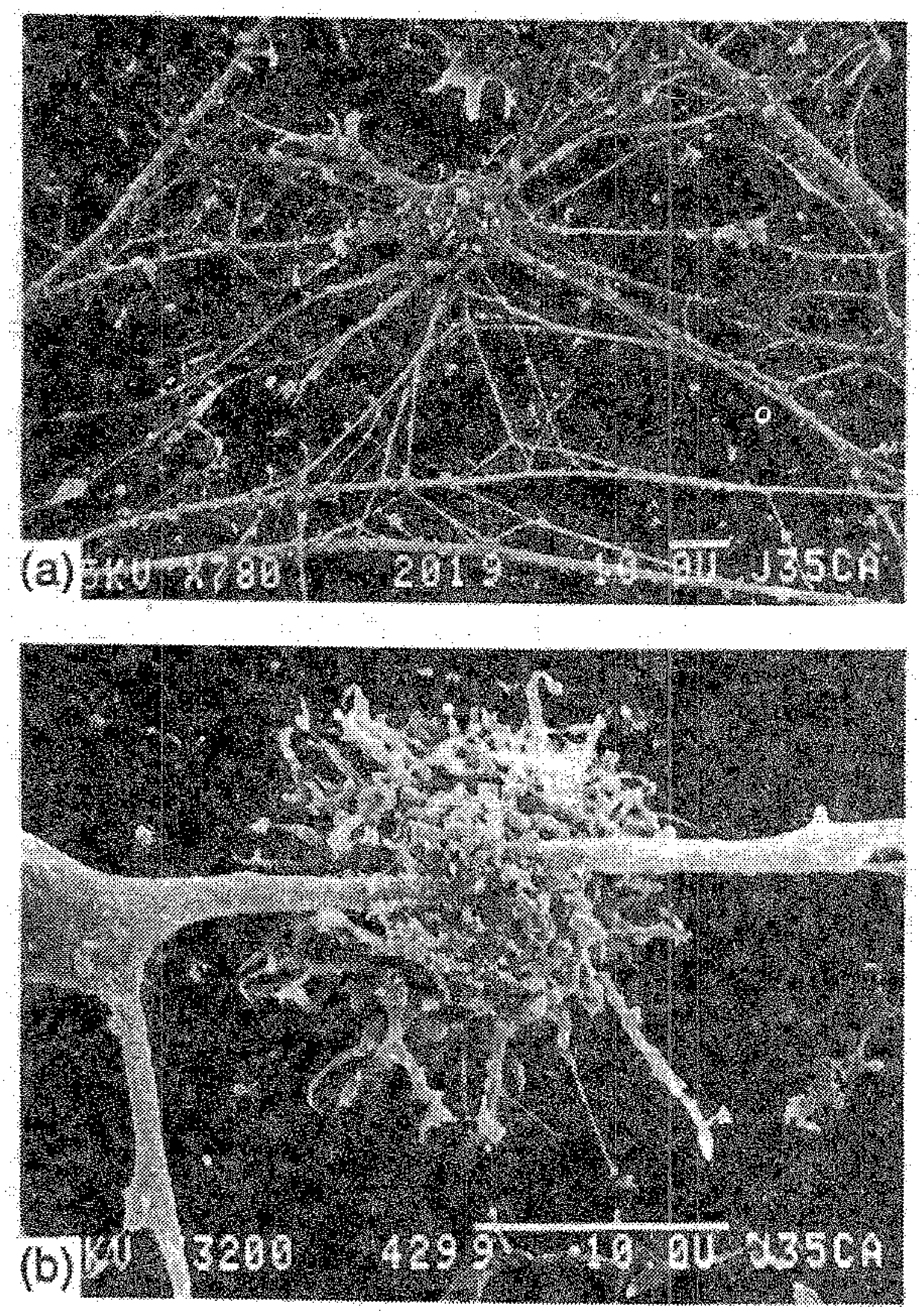


Fig. 9.1. *a* – Un oligodendrocit cultivat *in vitro* intrând în contact și efectuând mielinizarea unor scurte segmente ale unui număr de 4 axoni din vecinătate. *b* – Un proces oligodendrocitic în curs de fagocitare de către o celulă microglială *in vitro*.

Infiltrarea creierului de către celulele inflamatorii activate are loc indiferent de specificitatea antigenică. Celulele care recunosc antigenele de țesut cerebral persistă și determină apariția de focare inflamatorii în interiorul sistemului nervos, în timp ce alte celule sunt îndepărtate prin apoptoză. Traficul celular prin bariera hematoencefalică permite ca o varietate de molecule potențial patogene să se aglomereze în mod nespecific pe suprafața externă a vaselor cerebrale, dând naștere condițiilor care pot cauza leziuni tisulare prin intermediul mediatorilor imuni solubili și celulari. În realitate, țesutul cerebral are propriile sale celule imunocompetente, celule microgliale derivate din macrofagele medulare. Aceste celule au receptori pentru o varietate de liganzi care permite realizarea de contacte cu celule-țintă opsonizate. În bolile demielinizante, evenimentele inflamatorii se încheie prin digestia oligodendrocitelor și a mielinei de către microglie.

Sindroamele demielinizante izolate

Scleroza multiplă este caracterizată de evenimente demielinizante repetate și diseminate în întregul sistem nervos. În alte situații, demielinizarea are un caracter focal și monofazic, dar chiar și în aceste cazuri o serie de studii imagistice au arătat că un mare număr de pacienți au mai multe leziuni. Diferențierea dintre scleroza multiplă și diferitele afecțiuni în care demielinizarea este izolată se poate face cu certitudine doar atunci când s-au produs mai multe episoade demielinizante cu două sau mai multe localizări în interiorul sistemului nervos central. În diferențiere nu contează atât de mult localizarea anatomică a leziunilor din substanța albă.

Encefalomielita acută diseminată

În mod tipic, encefalomielita acută diseminată apare la 14 zile după o boală infecțioasă. Manifestarea este, de obicei, localizată la nivelul creierului, și are drept rezultat instalarea de deficite neurologice, somnolență și crize comițiale. În unele cazuri manifestările sunt limitate la trunchiul cerebral, la nervii optici sau la măduvă. Aceste cazuri nu sunt rare. O parte dintre pacienții care recuperează după atacul inițial fac recăderi ulterioare și boala lor nu poate fi diferențiată de forma encefalitică a sclerozei multiple. La unii bolnavi, deși boala rămâne monofazică, apar localizările multiple, secvențiale, care se întind pe o perioadă de mai multe săptămâni, dar boala nu revine și este deci deosebită de scleroza multiplă din acest foarte important punct de vedere.

Forma hiperacută a encefalomielitei acute diseminate (boala Hurst) debutează cu cefalee și evoluează în câteva ore spre dezorientare, confuzie, somnolență și comă. Evenimentele se desfășoară cu rapiditate și decesul survine adesea înainte de a se stabili un diagnostic. Asocierea dintre pirexie și pleiocitoza marcată în lichidul cefalorahidian, cu predominență neutrofilică, este asemănătoare cu infecțiile piogene ale sistemul nervos central, dar evoluția nu este influențată de tratamentul antimicrobian. Uneori, caracteristicile clinice și patologice ale leucoencefalitei acute hemoragice au un caracter focalizat și imită simptomele unei tumori cu expansiune rapidă sau ale unei encefalite cu herpes simplex.

În trecut, encefalomielita acută diseminată afecta 1‰ dintre copii, cu boli eruptive, riscul fiind mai mare după tusea convulsivă și scarlatină decât după rujeolă și rubeolă. O dată cu introducerea campaniilor de vaccinare, aceste boli sunt mai puțin frecvente, și deci și encefalomielita acută diseminată este mai rară. O mare parte din cazurile care apar în prezent nu au un diagnostic cauzal al agentului care le-a provocat. Aproximativ 50% din cazurile care apar după varicelă au manifestări exclusiv cerebeloase. În cazurile de encefalomielită acută diseminată la adult agenții infecțioși cauzali sunt mai variați, dar atât la copii cât și la adulți diagnosticul este adesea prezumptiv și se face în absența unei infecții bine precizate care să fi precedat instalarea bolii. Printre agenții cauzali recent identificați ai encefalomielitei acute diseminate se numără ecovirusurile, virusurile herpes și coxsackie, mycoplasma, borelia și agenții asociați cu sindromul HIV/SIDA.

Cefaleea, somnolența, iritația meningeală, semne de infecție sistemică, crize generalizate sau focale, și combinații de leziuni care indică afectarea creierului, a nervilor optici, trunchiului cerebral și a măduvei evoluează pe parcursul câtorva zile. Lichidul cefalorahidian conține un amestec de polimorfonucleare și limfocite, o cantitate crescută de proteine și mai mică de glucoză; pot fi prezente benzile oligoclonale. Deși mortalitatea este apreciabilă, majoritatea pacienților supraviețuiesc cu deficite neurologice persistente. Rezultatul este probabil influențat de utilizarea precoce a steroizilor în doze mari. Rezonanța magnetică arată modificări similare celor care apar în scleroza multiplă, dar leziunile sunt mai întinse și simetrice, persistând mult timp după vindecarea clinică. Unii pacienți prezintă noi leziuni după încheierea episodului inițial, ceea ce indică continuarea activității bolii, diagnosticul de scleroză multiplă devenind în acest caz mai probabil.

Encefalomielita postvaccinală este mai rară, statisticile definitive fiind stabilite în urmă cu zeci de ani, ca urmare a necesității de a vaccina un mare număr de persoane împotriva variolei. Boala apare la 21 de zile după vaccinare și se manifestă cu erupție cutanată și simptome sistemice, urmate de semne cerebrale sau mielitice care dispar, de obicei, în mod spontan.

Nevrita optică

Nevrita optică se prezintă sub forma durerilor la mişcările globilor oculari, urmate de înceţoşarea vederii care evoluează pe o perioadă de ore sau zile, putând ajunge uneori până la pierderea completă a vederii. Mai pot apărea pierdere selectivă a percepţiei pentru culori şi fosfene la mişcările ochiului. Durerea dispare în câteva zile iar vederea se ameliorează la 90% dintre pacienţi într-un interval de câteva luni, dar deficienţele de percepţie a culorii persistă adesea. În cazurile în care nevrita optică debutează cu pierderea progresivă a vederii, trebuie eliminată posibilitatea compresiunii căilor vizuale în porţiunea anterioară. Pierderea tranzitorie a vederii, care imită nevrita optică, mai poate apărea şi în neuropatia optică ischemică, în sarcoidoză sau în boala Eales. Este necesară o anamneză familială atentă deoarece pierderea vederii în neuropatia optică ereditară Leber se aseamănă foarte mult cu nevrita optică bilaterală secvenţială la bărbaţi. Leziunea care provoacă nevrita optică poate fi pusă în evidenţă prin metode imagistice *in vivo*. Inflamaţia din porţiunea intracanaliculară a nervului optic determină întârzierea recuperării vederii sau recuperarea incompletă. Corelaţia dintre aspectul imagistic, simptome şi modificările neurofiziologice arată că deficitul vizual din nevrita optică survine în momentul alterării permeabilităţii barierei hemato-encefalice, fiind asociat cu bloc de conducere, precedând demielinizarea şi degenerarea axonală.

Frecvenţa cu care nervul optic este implicat în scleroza multiplă determină anxietatea pacientului informat, care poate şti că un episod de nevrită optică poate să însemne prima manifestare a sclerozei multiple. Riscul cel mai mare există în primii cinci ani, dar proporţia de cazuri care prezintă demielinizări recurente creşte şi analiza statistică arată că în până la 80% din cazuri nevrita optică evoluează spre scleroză multiplă. La copii, nevrita optică este adesea bilaterală dar demielinizarea recurentă care să afecteze alte porţiuni ale sistemului nervos apare rareori. Nevrita optică bilaterală simultană la adult, deşi este mai rară decât la copii, are de asemenea un risc scăzut de a se transforma în scleroză multiplă. Nevrita optică recurentă este asociată cu o rată crescută de transformare în scleroză multiplă, acest risc fiind puţin mai mare la femei. Anomaliile substanţei albe periventriculare, puse în evidenţă prin rezonanţă magnetică nucleară, se observă la peste 60% din pacienţii cu nevrită optică, iar riscul de evoluţie spre scleroză multiplă este substanţial mai mare pentru cei care au două sau trei astfel de anomalii. Prezenţa benzilor oligoclonale la electroforeza lichidul cefalorahidian în faza acută este de asemenea un factor de risc semnificativ.

Mielita transversă

Măduva spinării este vulnerabilă la acţiunea inflamaţiei dar, aşa cum stau lucrurile şi cu encefalomielita diseminată acută de la adult, cauza care o determină este adesea neidentificată. Mielita necrozantă acută determină apariţia rapidă a paraplegiei flasce cu dispariţia reflexelor, anestezie şi pierderea controlului sfincterian. Intensitatea inflamaţiei se corelează cu severitatea durerii, meningismului, pirexiei şi a simptomelor sistemice. Evoluţia simptomelor este asemănătoare celor observate în compresii medulare, iar modificările lichidului cefalorahidian sunt similare celor determinate de infecţiile cu piogeni sau de infecţia tuberculoasă a sistemului nervos central. Din acest motiv, tratamentul cu doze mari de steroizi, care ar putea influenţa pozitiv mortalitatea şi ar limita incapacitatea pe termen îndelungat, poate să nu fie aplicat. Mai recent, mielita necrozantă a fost descrisă în asociere cu infecţia virală herpetică, ca o complicaţie a leucemiei limfatice acute, a limfomului, carcinoamelor şi a sindromului HIV/SIDA.

Mielita transversă se prezintă cu durere intensă la nivelul leziunii, urmată de scădere de forţă a membrelor inferioare, tulburări de sensibilitate şi afectarea sfincterelor. Deficitul motor se amplifică şi aspectul clinic este cel de şoc spinal, lucru rareori observat în leziunile acute ale măduvei datorate sclerozei multiple. Controlul sfincterian este pierdut, dar, spre deosebire de pacienţii cu scleroză multiplă, există mai curând dificultăţi de golire a vezicii. Nevoia de a exclude o anomalie structurală la pacienţii cu mielită transversă face ca mulţi pacienţi să fie supuşi investigaţiilor radiologice, care poate evidenţia edemaţierea măduvei. Lichidul cefalorahidian conţine un număr crescut de mononucleare, intermediar între pleiocitoza marcată din mielita necrozantă acută şi anomaliile minime observate în scleroza multiplă. Proteinele totale sunt crescute şi la electroforeză pot apărea benzi oligoclonale, dar glucoza este, de obicei, normală. Mielita transversă este mai frecventă la adulţi decât la copii. Ea este însoţită de incapacitate fizică persistentă, dar transformarea în scleroză multiplă este mult mai rară decât în cazul nevritei optice. Adesea nu există un istoric de infecţie anterioară, dar printre cauzele recunoscute ca putând provoca afecţiunea se numără infecţia virală cu herpes zoster sau herpes simplex tip-2, hepatita A, citomegalovirusuri şi, de asemenea, toxoplasmoza şi schistosomiaza.

Boala Devic

Boala Devic este caracterizată prin demielinizare masivă şi confluentă la nivelul căii vizuale anterioare, asociată cu o demielinizare de egală severitate a măduvei; demielinizările pot să apară simultan sau secvenţial, indiferent de ordine, episoadele fiind, de obicei, separate de săptămâni sau luni. Boala demielinizantă urmează adesea modelul Devic la japonezi, populaţie în rândul căreia scleroza multiplă este rareori întâlnită, iar câteva studii efectuate în Europa de nord pe bolnavi cu boala Devic au scos în evidenţă rata scăzută de conversiune în scleroză multiplă. Cu toate acestea, majoritatea pacienţilor europeni cu nevrită optică bilaterală simultană şi cu mielită transversă prezintă manifestări de demielinizare întinsă, şi cu timpul survin evenimente multiple. În cazurile în care evoluţia este bifazică, fără alte manifestări de demielinizare, cauza determinantă este rareori precizată. Uneori se descriu astfel de simptome ca o complicaţie a tuberculozei pulmonare.

Scleroza multiplă

Etiologie

Etiologia sclerozei multiple implică interacţiunea factorilor genetici şi de mediu. Este o boală care afectează locuitori ai Europei de nord şi care apare mai rar în alte grupuri rasiale. În Marea Britanie boala este mai frecventă în nord-estul Scoţiei decât în alte regiuni. Prevalenţa regională în America de Nord se suprapune grupurilor de imigranţi din Europa de Nord, fiind invers corelată cu distribuţia americanilor de origine africană. În Africa de Sud, scleroza multiplă apare mai obişnuit la albii anglofoni decât la populaţia Afrikaaner sau la cei de culoare, şi nu se întâlneşte deloc la populaţia băştinaşă. În Australia şi Noua Zelandă, boala este foarte rar descrisă la aborigeni sau la maori, dar apare în mod obişnuit la populaţia de origine europeană. La locuitorii din Europa de nord, riscul de a dezvolta scleroză multiplă în cursul vieţii este de aproximativ 1/800. Acest risc creşte la 1/50, 1/20 şi respectiv 1/3 pentru copiii pacienţilor, fraţii şi surorile acestora şi gemenii monozigoţi ai persoanelor afectate (fig.9.2).

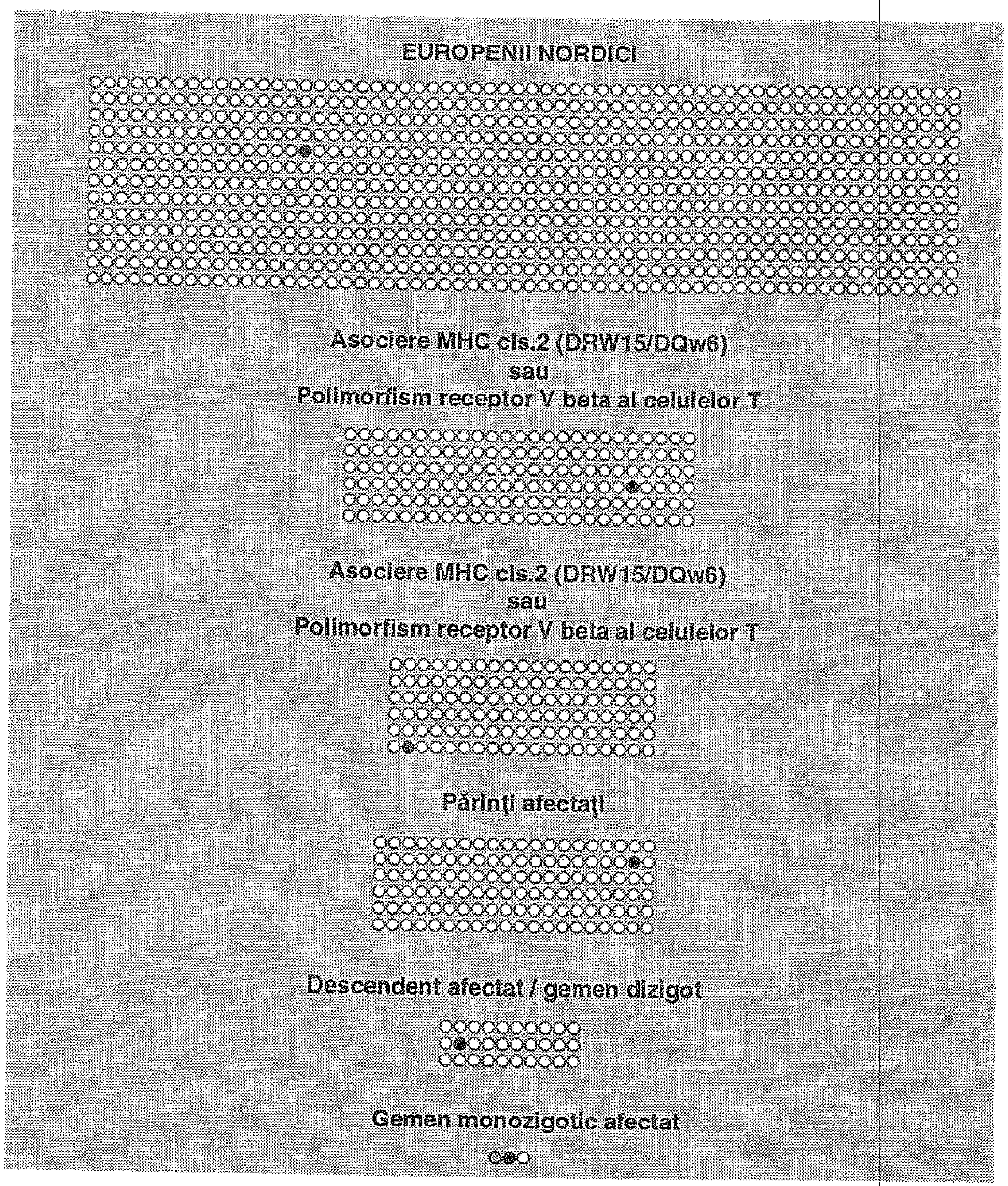


Fig. 9.2. Riscul de a dezvolta scleroză multiplă la locuitorii Europei de nord, persoane cu una sau mai multe produse genice susceptibile, şi cei despre care se ştie deja că au o rudă afectată.

Susceptibilitatea la scleroză multiplă este poligenică. Genele "candidate" includ alele de clasa 2 din complexul de histocompatibilitate (DRB1.1501, DRB5.0101, DQA1.0102, DQB2.0602). Date preliminare sugerează că variaţiile liniei germinale în regiunile variabile ale receptorilor lanţurilor *beta* ale celulelor T precum şi lanţul greu al imunoglobulinelor cresc riscul de scleroză multiplă. Transmisibilitatea ar putea în timp să se datoreze în întregime contribuţiei genelor care limitează răspunsul imun, iar afirmaţia că în unele populaţii diferenţele moştenite în structura mielinei pot să contribue la susceptibilitate nu a fost confirmată.

Distribuţia sclerozei multiple nu poate fi însă explicată numai pe baza geneticii populaţionale. La populaţia de rasă albă din Africa de Sud şi din Australia ratele de prevalenţă sunt de 50% în raport cu cele observate în multe regiuni ale Europei de nord, iar în Australia, ca şi în Noua Zeelandă se constată un gradient de frecvenţă care nu urmează structura genetică. Scleroza multiplă apare rareori în zona Caraibelor, dar riscul sporeşte substanţial la descendenţii din prima generaţie ai acestora, care au crescut în Anglia. Dimpotrivă, riscul albilor anglofoni care emigrează în Africa de Sud este mai mare dacă emigrarea are loc la vârsta adultă decât dacă ea s-a petrecut în copilărie.

Studii prospective au arătat că există o mai mare probabilitate ca noi episoade de demielinizare să apară după expunere la virusuri, dar nu s-a reuşit identificarea vreunui agent declanşator. Riscul de a dezvolta scleroză multiplă este mai mare pentru persoanele care sunt expuse la rubeolă, rujeolă, parotidită epidemică şi infecţii cu virusul Epstein-Barr într-o perioadă mai tardivă a copilăriei sau în cursul adolescenţei. Studiile efectuate nu implică nici unul dintre agenţii menţionaţi ca fiind cauza exclusivă a sclerozei multiple, dar sugerează că există o perioadă de susceptibilitate la expunerea virală, legată de vârstă, la cei care au un risc constituţional de a face boala.

Fiziopatologie

Leziunile mielinice determină o blocare a conducerii impulsurilor prin axonii mielinizaţi. Căile parţial demielinizate nu mai pot transmite impulsuri neuronale rapide. Depolarizarea poate traversa locul leziunii dar cu o viteză redusă, ceea ce explică răspunsul întârziat al potenţialelor evocate. Axonii parţial demielinizaţi descarcă spontan determinând distorsionări dezagreabile ale sensibilităţii şi miokimii faciale iar sensibilitatea mecanică crescută are drept rezultat apariţia fosfenelor induse de mişcări rapide ale capului şi senzaţia de curent electric la flexiunea gâtului

(simptomul Lhermitte). O creştere a sensibilităţii la temperatură explică creşterea temporară a intensităţii simptomelor după eforturi fizice sau după imersiune în apă fierbinte, iar transmisia între axoni învecinaţi şi parţial demielinizaţi este urmată de simptome paroxistice de demielinizare cum sunt nevralgia de trigemen sau crizele tonice ale trunchiului cerebral. Principiile fiziologice nu explică complet dinamica instalării simptomelor sau remisiunea lor. Unele simptome îşi au originea în căi ce nu au suferit încă procesul de demielinizare şi se cunosc doar puţine lucruri cu privire la contribuţia pe care o aduce remielinizarea la recuperarea funcţiei.

Simptomatologia clinică

Simţurile speciale (tulburări senzoriale)

Calea vizuală este invariabil afectată, cel mai adesea fiind atins nervul optic (a se vedea mai sus). Uneori este implicată şi calea optică postchiasmatică, ceea ce determină deficienţe de câmp hemianopsice. În scleroza multiplă poate apărea şi surditatea, uneori chiar de la început. Senzaţia de nesiguranţă în ortostaţiune şi în mers este obişnuită iar demielinizarea acută a trunchiului cerebral determină instalarea unui vertij poziţional sever, vărsături, ataxie şi cefalee. Simţul gustului poate uneori să fie distorsionat dar ageuzia este rar întâlnită.

Simptome şi semne motorii

Majoritatea pacienţilor cu scleroză multiplă prezintă o diminuare a motilităţii, în special ca urmare a afectării măduvei. Mişcările sunt lente, scăderea de forţă musculară afectând în mod preferenţial grupurile musculare extensoare ale braţelor şi cele flexoare ale membrelor inferioare. Există semnele de leziune a neuronului motor central. Spasticitatea poate ridica mai multe probleme decât scăderea forţei musculare, şi toate tulburările motorii sunt complicate de o stare de oboseală. Implicarea cerebeloasă provoacă un sindrom de arhi-, paleo- şi/sau neocerebel, de obicei asociat deteriorării corticospinale. Leziunile din pedunculii cerebeloşi superiori şi din nucleul roşu pot provoca o tremurătură incontrolabilă, proximală. Multe alte tulburări de motilitate au fost de asemenea observate. Semnele de neuron motor periferic apar în cazurile în care demielinizarea este extinsă şi se apropie de zona de intrare a rădăcinii posterioare.

Simptome şi semne ale sensibilităţii

Într-un stadiu sau altul al evoluţiei bolii aproape fiecare pacient cu scleroză multiplă prezintă tulburări de sensibilitate. Afectarea coloanelor posterioare din măduva cervicală provoacă senzaţii de strângere, arsură, răsucire sau tracţiune, de obicei dureroase. Funcţia este grav compromisă din cauza pierderii asociate a sensibilităţii proprioceptive. Afectarea tractului spino-talamic duce la pierderea sensibilităţii dureroase şi a percepţiei termice. Adesea se descrie o senzaţie de furnicătură nespecifică, care nu este însoţită de alte semne, iar un simptom des întâlnit este o senzaţie de vibraţie în gambe.

Demielinizarea segmentelor dorsale sau lombare ale măduvei provoacă parestezii la nivelul gambelor, care progresează spre trunchi, uneori fără implicarea zonei sacrate, deşi unul din sindroamele de sensibilitate caracteristice observate la pacienţii cu scleroză multiplă este o anestezie sau hipoestezia "în şea" (anestezia sau hipoestezia perineului şi a organelor genitale însoţite de tulburări sfincteriene).

Afectarea funcţiilor vegetative

Simptome de tip autonom se descriu la mulţi dintre pacienţi; cele mai des observate sunt cele legate de vezica urinară la femei, şi de apariţia impotenţei la bărbaţi. Pierderea inhibiţiei la golirea reflexă a vezicii urinare, în mod normal mediată de neuronii colinergici care produc contracţia detrusorului şi relaxarea sfincterului intern, provoacă o senzaţie imperioasă şi frecventă de micţiune, care se poate asocia cu incontinenţă dacă pacientul este imobilizat. În cazul leziunilor care afectează conul terminal, problema o constitue apariţia dificultăţii de golire a vezicii. Incapacitatea de a umple şi de a goli vezica pot să coexiste, prin contracţia detrusorului în acelaş timp cu închiderea sfincterului.

Pierderea controlului asupra sfincterului rectal constitue o problemă mai puţin gravă decât incapacitatea de evacuare. Unii dintre bărbaţii cu scleroză multiplă care sunt impotenţi au în continuare erecţii reflexe, situaţie în care adesea sunt invocaţi factori psihogeni. Alţi pacienţi sunt incapabili de erecţie din cauza afectării măduvei. Dificultăţile mecanice, spasticitatea, alterarea sensibilităţii, escoriaţiile, escarele precum şi cateterele permanente afectează funcţiile sexuale atât la bărbaţi cât şi la femei.

Mişcările oculare

Anomaliile mişcărilor oculare sunt extrem de frecvente în scleroza multiplă şi apar adesea chiar în absenţa altor simptome. Parezele muşchiului drept extern, sau oftalmoplegia internucleară, pot produce diplopie. Aceasta poate coexista cu paralizia privirii realizând aspectul denumit "un sindrom şi jumătate". Instabilitatea vizuală (oscilopsia) apare cel mai adesea în contextul oftalmo-plegiei internucleare sau al nistagmusului cu bătaie în jos, precum şi ca „flutter" ocular şi „opsoclonus". Tulburări asimptomatice ale mişcărilor oculare includ nistagmus paretic al privirii şi înlocuirea mişcărilor conjugate continue de urmărire cu mişcări sacadate ale globilor oculari.

Alte manifestări ale trunchiului cerebral

Afectarea inervaţiei musculaturii faciale, care nu poate fi diferenţiată de paralizia Bell, poate apărea la pacienţii cu scleroză multiplă fie izolat fie în asociere cu alte semne de afectare a trunchiului cerebral, inclusiv spasm hemifacial şi miokimii ale feţei. Demielinizarea întinsă a trunchiului cerebral poate determina alterări ale conştienţei sau tulburări respiratorii.

Simptome paroxistice, care rezultă din transmiterea ephaptică, includ nevralgia de trigemen, dizartria paroxistică şi ataxia, tulburări complexe de sensibilitate (inclusiv explozii dureroase, distorsiune senzitivă, prurit), sughiţ şi crize tonice de trunchi cerebral care produc o hipertonie posturală dureroasă a membrelor cu durată de secunde sau minute.

Simptome cognitive şi afective

În scleroza multiplă pot să apară, după cum s-a arătat, deficite auditive şi vizuale, uneori chiar din primele stadii ale bolii, acestea fiind detectabile şi la pacienţi cu leziuni demie-linizante izolate. O diminuare generală a capacităţii intelectuale este determinată mai mult de durata evoluţiei bolii şi o dată cu progresia bolii este afectată memoria şi mai puţin limbajul. Uneori se întâlnesc deficite cognitive specifice determinate de implicarea hipotalamică, de exemplu stări de tip Korsakoff şi sindrom Kleine-

Levin. Stările psihotice sunt rare, dar depresia apare mai frecvent decât la alţi pacienţi cu incapacitate neurologică comparabilă. Uneori se descriu stări maniacale, dar acestea nu trebuie confundate cu râsul şi plânsul patologic, care sunt stări determinate de pierderea inhibiţiei centrale a reflexelor faciale şi bulbare, asociate cu afectarea masivă a trunchiului cerebral.

Manifestări rare ale sclerozei multiple

Lista acestor manifestări include leziuni cerebrale extensive, afazie, cefalee, febră, tulburări de motilitate, epilepsie, simptome hipotalamice şi hipofizare, insuficienţă respiratorie, implicarea sistemului simpatic, tulburări comportamentale cu manifestări psihiatrice, şi neuropatie periferică. Uneori, narcolepsia, spondilita ankilozantă, sindromul Sjögren şi boli autoimune se pot asocia sclerozei multiple.

Evoluţia clinică

Optzeci la sută dintre pacienţi prezintă la început o formă de boală cu pusee acute şi remisiuni, puseele apărând cu o frecvenţă medie de 0,5 episoade/an, frecvenţă care diminuează cu timpul. Durata unui puseu acut este variabilă. Ulterior, un mare număr de pacienţi intră într-o fază lent progresivă a bolii, deşi în circa 20% din cazuri evoluţia este progresivă de la început. Speranţa de viaţă este de cel puţin 25 de ani, o mare parte dintre bolnavi decedând din alte motive, fără legătură cu scleroza multiplă. Remisiunea după fiecare atac este invariabil mai lentă decât instalarea simptomelor şi poate să fie incompletă. La circa 5% dintre pacienţi există o perioadă de latenţă de peste 20 de ani între primul şi al doilea episod.

Cea mai mare parte a leziunilor în scleroza multiplă progresivă se produc la nivelul măduvei, dar o deteriorare lentă are loc şi la nivelul nervului optic, al creierului şi trunchiului cerebral. Boala medulară progresivă primară este modul obişnuit de manifestare al bolii în cazurile în care scleroza multiplă debutează după cea de a cincea decadă de viaţă. Scleroza multiplă secundară progresivă tinde să afecteze oricare din sistemele implicate în cursul fazelor cu recăderi. Evoluţia progresivă se poate instala imediat după un episod sever şi poate fi întreruptă de episoade acute ulterioare.

Aproape 25% dintre pacienţi au o formă a bolii care nu este incapacitantă. Forma benignă apare, de obicei, la femei tinere şi este caracterizată mai ales de simptome sensoriale şi de o remisiune aproape completă a puseelor acute. La celălalt capăt al spectrului clinic sunt cei aproximativ 5% din pacienţi la care recăderile sunt frecvente, remisiunile nu au loc, incapacitatea se instalează rapid şi decesul survine curând. Circa 15% dintre bolnavi devin grav incapacitaţi într-un interval de timp relativ scurt. Uneori decesul survine ca urmare a insuficienţei respiratorii acute provocate de afectarea bulbară şi din cauza demielinizării cerebrale masive.

La doi la sută dintre pacienţi boala debutează înaintea vârstei de 10 ani, iar la 5% debutul survine înainte de 16 ani. Cu toate acestea, se observă o rezervă considerabilă când se pune problema unui diagnostic de scleroză multiplă la copii. Debutul este adesea similar cu cel de la adult, deşi uneori se poate observa un prim episod encefalitic care imită encefalomielita acută diseminată.

Prognosticul

Prognosticul este relativ bun în cazurile în care scena clinică este dominată de tulburări de sensibilitate sau vizuale. Implicarea motorie, mai ales dacă coexistă cu tulburări de coordonare şi de echilibru, are un prognostic mai puţin favorabil. Perspectivele sunt de asemenea proaste la pacienţii la care debutul este tardiv, aceştia fiind mai adesea bărbaţi. Recăderile frecvente şi prelungite, cu o remisiune incompletă şi intervale scurte între primul episod şi cele următoare, au de asemenea un prognostic prost, dar factorul cel mai important care determină gradul de incapacitate este instalarea fazei progresive.

Nouă la sută din infecţiile care survin la pacienţii cu scleroză multiplă sunt urmate de pusee acute, şi 27% din totalul episoadelor noi se produc în asociere cu o infecţie. Riscul de recădere este mai mare în perioada puerperală. Datele existente nu sugerează că tramele ar declanşa noi episoade sau că ar influenţa evoluţia bolii. Manifestările fizice ale bolii sunt mai greu de controlat în cazul în care există stres emoţional, dar acesta nu pare să influenţeze evoluţia bolii.

Investigaţii

În cazul pacienţilor suspectaţi de scleroză multiplă sunt necesare unele investigaţii, mai ales atunci când examenul clinic nu este suficient pentru a stabili un diagnostic de certitudine. Investigaţiile se folosesc pentru a pune în evidenţă diseminarea anatomică a leziunilor şi ele oferă informaţii cu privire la inflamaţia intratecală. Ele sunt, de asemenea, necesare pentru diagnosticul diferenţial şi pentru a exclude bolile care imită demielinizarea.

Electrofiziologie

Demielinizarea poate fi detectată la căile afectate cu ajutorul potenţialelor evocate vizuale, auditive, somatosenzoriale şi central motorii, constatându-se întârzierea caracteristică a latenţei componentelor acestora, amplitudinea fiind nemodificată, cu excepţia leziunilor acute. Potenţialele evocate adaugă prea puţin la diagnostic în cazurile în care calea investigată este afectată clinic, rolul lor fiind preluat în mare măsură de tehnicile imagistice.

Tehnicile imagistice

Leziunile cu densitate mică, care corespund ariilor de demielinizare, pot fi puse în evidenţă cu ajutorul tomografiei axiale computerizate cu contrast amplificat. Uneori leziunile astfel investigate pot avea aspect tumoral sau de abces. Tehnica tomografiei axiale computerizate este mult mai puţin sensibilă decât cea a rezonanţei magnetice nucleare (fig. 9.3). Peste 95% dintre pacienţii cu scleroză multiplă cu manifestări clinice prezintă leziuni periventriculare şi peste 90% au şi discrete anomalii ale substanţei albe, fiecare din acestea corespunzând leziunilor histologice. Amplificarea cu gadolinium a expresiei imagistice a acestor leziuni indică o alterare a permeabilităţii barierei hematoencefalice precum şi dacă leziunile sunt de dată recentă sau nu. Leziunile nu sunt specifice, modificări asemănătoare apărând în cazul bolilor vasculare sau inflamatorii, precum şi la vârste înaintate. Demielinizare focală poate fi pusă în evidenţă cu metode imagistice şi la nivelul nervului optic, trunchiului cerebral şi al măduvei.

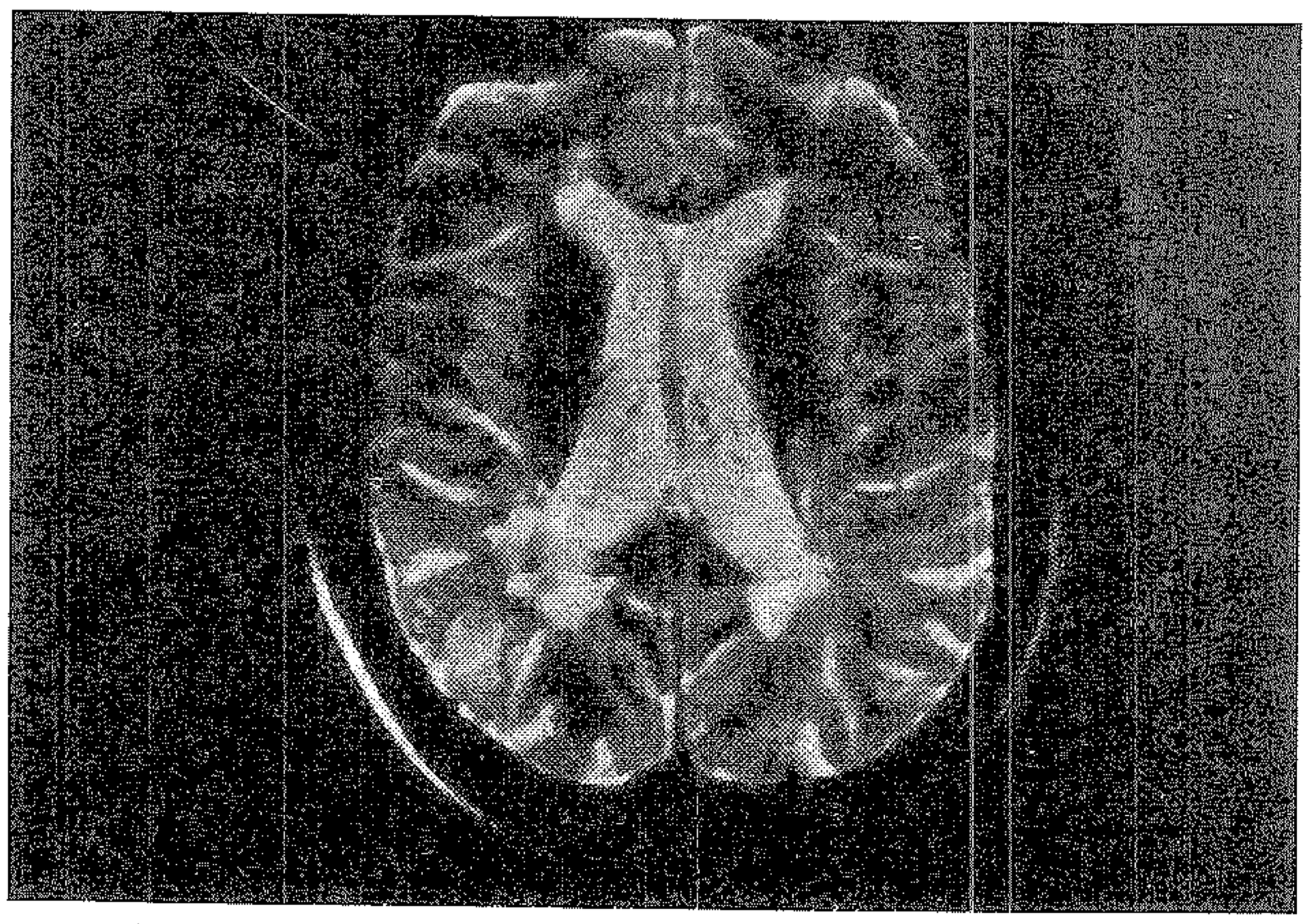


Fig. 9.3. Rezonanţă magnetică nucleară la un pacient cu scleroză multiplă. Se văd semnalele anormale ponderate în T-2 din zona periventriculară.

Leziunea începe cu alterarea permeabilităţii barierei hematoencefalice care precede cu aproximativ o lună instalarea modificărilor evidenţiate prin rezonanţa magnetică. Leziunile iniţiale pot dispărea complet, dar uneori se constată o reactivare, ciclurile având o durată de aproximativ 8 săptămâni. Leziunile periventriculare, care sunt cele mai caracteristice pentru scleroza multiplă, se suprapun zonelor de demielinizare persistentă, semnalul fiind generat de creşterea conţinutului în apă asociat cu astrocitoza. La orice pacient cu scleroză multiplă se poate vedea, în orice moment al evoluţiei bolii, un amestec de leziuni recente, în evoluţie şi în remisiune. Leziunile evidenţiate cu ajutorul rezonanţei magnetice apar cu o frecvenţă de 15 ori mai mare decât evenimentele clinice noi. Nu există schimbări în frecvenţa leziunilor noi atunci când pacienţii trec din perioada cu pusee acute în cea progresivă a bolii, numărul şi dimensiunile leziunilor nefiind corelate cu gravitatea sau evoluţia acesteia. Totuşi, la pacienţii la care boala debutează cu forma ei progresivă, leziunile cerebrale sunt mai puţin numeroase, comparativ cu cei la care forma progresivă este secundară unei evoluţii episodice.

Utilizarea tehnicilor imagistice nu este necesară pentru stabilirea diagnosticului la pacienţii care au un istoric de boală recurentă şi care prezintă semne ce sugerează afectarea a numeroase zone din sistemul nervos central. Utilitatea majoră a rezonanţei magnetice nucleare este evidentă pentru studiul persoanelor care au leziuni demielinizante izolate, episoade recurente care afectează o singură zonă, sau o boală progresivă care afectează măduva. În toate aceste cazuri, ceea ce se urmăreşte este excluderea altor leziuni structurale, deoarece acestea se pot prezenta cu simptome recurente. Rezonanţa magnetică a înlocuit aproape complet tehnicile radiologice invazive ale măduvei (mielografia). Obţinerea unor imagini din orice porţiune a sistemului nervos, care este afectată izolat din punct de vedere clinic, va permite excluderea altor leziuni structurale care imită scleroza multiplă şi va pune în evidenţă existenţa unor modificări care corespund unei demielinizări focalizate, deşi nu va putea să facă distincţia între sindroamele de demielinizare izolată şi scleroza multiplă. O dată ce regiunea afectată clinic a fost examinată fără a se evidenţia o altă leziune structurală, stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă necesită punerea în evidenţă a leziunilor periventriculare şi, în mod ideal, evidenţierea leziunilor de vârste diferite cu ajutorul amplificării cu gadolinium.

Lichidul cefalorahidian

Analiza lichidului cefalorahidian a pacienţilor suspecţi de scleroză multiplă oferă informaţii care sunt complementare celor obţinute prin metode imagistice. Numărătoarea de celule rareori arată cifre mai mari de 50 limfocite/mm^3, chiar în perioadele de activitate clinică, iar la 50% dintre pacienţi valorile sunt normale. Proteinele totale cresc, mai ales imunoglobulinele, la peste 90% din cazuri fiind vizibile benzi oligoclonale pe electroforeze şi aceasta după corectarea poluării potenţiale cu proteine serice a lichidului cefalorahidian prin bariera hematoencefalică alterată, ceea ce confirmă sinteza de imunoglobuline în sistemul nervos central. Ca şi în cazul anomaliilor observate prin tehnici imagistice, rezultatele sunt sensibile, dar nu specifice. Specificitatea anticorpilor care apar în lichidul cefalorahidian este în mare măsură îndoielnică. Unii dintre aceştia sunt îndreptaţi împotriva componentelor din corpul celular al oligodendrocitelor, alţii împotriva membranelor ei mielinice, iar alţii împotriva antigenelor extrinsece, inclusiv împotriva unor virusuri. În totalitatea lor, aceşti anticorpi justifică doar o minoritate a benzilor observate.

În fiecare situaţie clinică sunt necesare un număr suplimentar de investigaţii pentru a exclude afecţiuni care imită scleroza multiplă.

Diagnosticul diferenţial

Eroarea cea mai obişnuită în practica clinică este de a pune un diagnostic de scleroză multiplă la bolnavi cu afecţiuni medulare progresive la care nu s-a exclus convingător o leziune structurală. Leziunile de la nivelul găurii occipitale sunt o cauză frecventă de confuzie deoarece ele pot să sugereze existenţa unor leziuni independente spinale şi de trunchi cerebral. De asemenea este posibil să apară erori din cauza existenţei unor malformaţii arteriovenoase spinale sau ale trunchiului cerebral care au un caracter progresiv sau manifestări episodice repetate.

Stabilirea diagnosticului de scleroză multiplă trebuie bine documentată când sunt afectaţi mai mulţi membri ai aceleiaşi familii. Paraplegia spastică ereditară imită scleroza multiplă familială, acest lucru trebuind a fi luat, de asemenea, în consideraţie când apare un caz izolat de paraplegie spastică progresivă în care manifestările piramidale sunt izolate şi spasticitatea disproporţionată. Alte tulburări familiale care sunt confundate cu scleroza multiplă includ ataxiile ereditare şi leucodistrofiile cu debut la adulţi. Pedigriuri ale bărbaţilor afectaţi şi moştenirea pe linie maternă sunt exemple de adrenoleucodistrofie transmisă prin cromozomul X. În familiile care prezintă caracteristicile genetice şi clinice pentru boala Leber se observă uneori prezenţa unor indivizi cu fenotip pentru scleroză multiplă.

În bolile granulomatoase ale creierului şi în vasculitele cerebrale, în special varietatea cerebrală a lupusului eritematos sistemic, care apare de obicei în absenţa unor manifestări sistemice sau a serologiei caracteristice, aspectele clinice, imunologice şi anomaliile puse în evidenţă cu tehnicile imagistice sunt practic imposibil de deosebit de cele din scleroza multiplă. Sarcoidoza poate, de asemenea, să afecteze sistemul nervos central, cu manifestări clinice, anomalii ale rezonanţei magnetice şi ale lichidul cefalorahidian tipice, fără asociere cu leziunile pulmonare sau cutanate obişnuite; uveita apare şi în scleroza multiplă şi nu poate fi deci un element de diagnostic diferenţial util. Ulceraţiile orogenitale la un pacient cu manifestări clinice de scleroză multiplă pot sugera diagnosticul de boală Behçet.

În cazul în care se pune un diagnostic de scleroză multiplă la persoane de origine africană sau orientală, acesta trebuie bine documentat deoarece la aceste grupuri bolile spinale progresive cu implicare vizuală sunt mai curând determinate de virusul leucemiei celulelor T (HTLV-1) care provoacă paraplegia spastică tropicală.

Infecţiile directe ale sistemului nervos pot imita sindroamele demielinizante izolate şi scleroza multiplă. Printre acestea se includ tuberculoza şi alte meningite cronice, manifestările neurologice ale infecţiei HIV/SIDA şi boala Lyme; borelioza poate să provoace o tulburare cronică sau recidivantă a sistemului nervos central, dar ea este de obicei precedată de poliradiculită cu dureri caracteristice şi de paralizie facială. Nu trebuie uitate asemănările sclerozei multiple cu neurosifilisul, în cadrul infecţiilor oportuniste care complică evoluţia infecţiei cu HIV. Distribuţia pe grupe de vârstă şi manifestările clinice fac, de obicei, mai uşoară diferenţierea între degenerescenţa combinată subacută a măduvei şi scleroza multiplă, dar leziunile spinale focale, însoţite de simptomul Lhermitte, pot apărea şi în deficitul de vitamina B_{12}.

În fine, scleroza multiplă, fiind o boală cunoscută unei bune părţi din populaţie, prin intermediul bolnavilor cunoscuţi sau întâlniţi întâmplător, poate să dea impresia unor persoane sugestibile că au o astfel de suferinţă, mai ales când este vorba de simptome vagi cum ar fi mici vertije, parestezii trecătoare etc. Un examen neurologic obiectiv competent poate înlătura astfel de false temeri; în spatele unor acuze neurologice polimorfe care pot fi întâlnite şi în scleroza multiplă, unde nu se găsesc însă semne neurologice obiective, pot sta suferinţe psihiatrice care necesită tratament de specialitate sau diverse situaţii revendicative (obţinere de avantaje necuvenite, pensionări etc.)

Tratamentul bolilor demielinizante

În general, recomandarea tratamentului se va face cu multă prudenţă în cazul pacienţilor care suferă de scleroză multiplă, deoarece nici un agent terapeutic nu şi-a dovedit eficacitatea în modificarea evoluţiei pe termen lung a bolii, iar, pe de altă parte, o proporţie semnificativă a celor afectaţi nu sunt incapacitaţi timp de câteva decenii. Cu toate acestea, pentru controlul cazurilor individuale sunt adesea folosite tratamente care ameliorează simptomele existente şi care grăbesc recuperarea după recăderi.

Tratamentul puseelor acute

Deoarece istoria naturală a puseului este evoluţia spontană spre recuperare, nu este necesară folosirea tratamentelor pentru fiecare exacerbare. Corticosteroizii, de preferinţă administraţi intravenos în doze mari (metilprednisolon), scurtează durata puseului acut şi au mai puţine efecte secundare decât steroizii administraţi pe cale orală sau intramusculară. O ameliorare se observă după administrarea a 3–5g de metilprednisolon, administrat prin perfuzie intravenoasă timp de câteva zile. Administrarea intravenoasă a metilprednisolonului reduce edemul tisular în zonele de inflamaţie acută şi modifică temporar permeabilitatea barierei hemato-encefalice. Efectele imunologice ale administrării de metilprednisolon includ o reducere a activităţii macrofagelor.

Tratamentul simptomatic

Multe din manifestările sclerozei multiple pot fi ameliorate prin medicaţie simptomatică. Pacienţii care au probleme urinare din cauza afectării măduvei pot să-şi golească mai uşor vezica prin compresiune abdominală, stimulare perineală, sau să accepte un grad tolerabil de incontinenţă. Senzaţia de micţiune imperioasă sau frecvenţa mare a micţiunilor răspunde bine la administrarea de preparate cu acţiune anticolinergică (oxibutinin sau propantelin), dar atunci când funcţia detrusorului şi cea a sfincterului se decuplează, determinând în acelaş timp o umplere insuficientă şi o imposibilitate de golire, tratamentul preferat este autocateterizarea intermitentă, uşor de efectuat de pacienţii motivaţi care au o vedere bună şi mişcări adecvate ale braţelor. Această metodă asigură o golire completă a vezicii cu avantaje considerabile pentru viaţa socială şi pentru somn. Utilizarea permanentă a unui cateter este preferabilă unei incontinenţe cu riscurile asociate de escoriaţii cutanate. Constipaţia va fi controlată prin modificarea dietei şi utilizarea unor laxative, evitând agenţi care exercită acţiuni direct asupra peretelui intestinal.

Funcţia sexuală este adesea tulburată la bărbaţi cu demielinizare spinală. Potenţa poate fi restaurată prin injecţii intracavernoase de papaverină iar tehnicile mai complicate de stimulare a ejaculării se folosesc pentru a reda fertilitatea bărbaţilor impotenţi care doresc să aibă copii.

Alterarea mobilităţii în scleroza multiplă este rezultatul scăderii de forţă musculară, a deteriorării coordonării, a spasticităţii, a senzaţiei de oboseală şi a pierderii simţului proprioceptiv. Tremurătura poate fi controlată prin folosirea *beta*-blocantelor şi ocazional a isoniazidei, primidonei şi blocarea receptorilor dopaminei. S-au folosit şi procedee chirurgicale stereotaxice pentru stabilizarea mişcărilor unui braţ la pacienţi care nu mai puteau îndeplini activităţi esenţiale ale vieţii de zi cu zi. Nesiguranţa consecutivă unor tulburări vestibulare poate fi ameliorată cu ajutorul unor sedative vestibulare. Oboseala poate constitui un handicap pentru pacienţi care nu prezintă alte simptome. Un oarecare succes s-a obţinut prin administrarea de clorhidrat de amantadină, dar acest simptom este adesea refractar la tratament. Scăderea forţei musculare şi spasticitatea contribuie în mod diferit la imobilizarea pacienţilor cu scleroză multiplă, în funcţie de căile spinale mai afectate. Diminuarea spasticităţii poate accentua scăderea forţei şi, în mod paradoxal, reduce capacitatea de mobilizare deoarece pacienţii au nevoie de un tonus muscular ridicat pentru a putea sta în picioare. Administrarea intravenoasă a unor doze mari de metilprednisolon, a baclofenului, a dantrolenatului de sodiu sau a tizanidinului are un oarecare efect asupra spasticităţii şi folosirea lor se indică la persoane care au păstrat o oarecare forţă musculară sau la cei care au spasme dureroase, crampe musculare şi care nu mai încearcă să stea în picioare sau să meargă. Aceste medicamente pot fi folosite în asociere, deoarece fiecare dintre ele acţionează la niveluri diferite în cadrul mecanismelor de menţinere a tonusului muscular. Spasticitatea poate fi diminuată prin administrarea intratecală de baclofen, cu ajutorul unei pompe, sau, în ultimă instanţă, prin întreruperea chirurgicală a căilor reflexe sau prin secţionarea tendoanelor, dar aceste tehnici chirurgicale trebuie considerate ca având rezultate ireversibile.

Manifestările paroxistice ale sclerozei multiple răspund, de obicei, foarte bine la tratament. Astfel crizele tonice de trunchi cerebral se opresc imediat după administrarea de carbamazepin sau a altor anticonvulsivante care cresc stabilitatea membranei. Aceleaşi droguri sunt utile pentru pacienţii cu nevralgie trigeminală şi cu forme refractare ale durerii datorită demielinizării spinale; aceste simptome dureroase sunt, de asemenea, influenţate de starea de spirit şi răspund bine la antidepresive.

Influenţarea evoluţiei sclerozei multiple

Încercările de a influenţa evoluţia sclerozei multiple se bazează pe ipoteza că leziunile tisulare sunt mediate imunologic.

Stimularea imună cu *gama*-interferon agravează boala în timp ce supresia imună stabilizează evoluția clinică a acesteia în cazurile de progresie rapidă. Efectele negative ale supresiei imune sunt însă frecvente iar beneficiile tratamentului se mențin doar scurtă vreme, ceea ce face acest tratament să nu fie întotdeauna util.

O metaanaliză a studiilor în care s-a folosit azatioprina confirmă semnificația statistică a eficienței sale dar și rolul limitat la nivel individual al acestui agent imunosupresor cu toleranță bună. Majoritatea pacienților la care tratamentul ar putea modifica favorabil evoluția bolii primesc azatioprină, această atitudine având o justificare teoretică și permițând obținerea de rezultate modeste; nu există dovezi că efectul azatioprinei ar putea fi amplificat printr-o terapie combinată cu metilprednisolonul.

Ciclosporina influențează în bine evoluția bolii, rata recăderilor și gravitatea simptomelor, dar numai dacă se administrează în doze care sunt greu tolerate. Prin comparație cu azatioprina, care este bine tolerată dar are rezultate modeste, ciclosporina este probabil eficace, dar asociată cu efecte adverse inacceptabile, cel puțin nu pentru scleroza multiplă. Nici unul din aceste preparate (ciclosporina și azatioprina) nu este recomandabil majorității pacienților. S-a folosit și epurarea plasmatică (plasmafereza) în speranța că se va putea obține un rezultat asemănător celor obținute în alte afecțiuni inflamatorii, dar numai ca un adjuvant al tratamentului imunologic și fără să se constate un efect suplimentar.

Probleme similare au caracterizat evaluarea ciclofosfamidei la bolnavii cu scleroză multiplă. După o serie de rapoarte inițiale care menționau ameliorarea simptomelor la pacienții cu boală progresivă cronică, studiile care au analizat dozele eficace au confirmat toxicitatea potențială a ciclofosfamidei, deși doze mici și repetate lunar permit o navigație între toxicitate și eficacitate. O comparație între tratamentul care consta din administrarea intravenoasă a ciclofosfamidei asociată cu corticosteroizi pe cale bucală și cel în care se administra ciclofosfamidă per os sau prednisolon la fiecare două zile și schimb plasmatic săptămânal nu a pus în evidență nici o deosebire în ceea ce privește rezultatele obținute la cele două grupuri de bolnavi. Cu toate acestea, mulți neurologi folosesc încă tratamentul cu doze mici și repetate de ciclofosfamidă la pacienții la care are loc o deteriorare rapidă, pentru care inactivitatea terapeutică este inacceptabilă, atât pentru bolnav cât și pentru medic. Prin tratamentul sclerozei multiple cu *beta*-interferon au fost obținute rezultate promițătoare. După trei ani de tratament pacienții cu episoade recurente au marcat o reducere cu o treime a puseelor acute, fără însă ca aceasta să influențeze evoluția bolii sau incapacitatea. La cei tratați s-a remarcat, de asemenea, o reducere cu 60–70% a numărului de leziuni recente identificate cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare.

Ținând seama de beneficiile parțiale pe care le are supresia imună la pacienții cu scleroză multiplă, nu trebuie neglijați și alți agenți cu acțiune mai radicală și cu efecte imunologice mai precise decât cele pe care le au imunosupresoarele nespecifice, agenți care ar constitui o cale alternativă de intervenție în secvența de evenimente care duc la instalarea leziunilor. Astfel, s-au folosit anticorpi monoclonali care lizează limfocitele T sau care le blochează activitatea, proiectați în așa fel încât să reducă la minimum răspunsurile anti-idiotipice (prin hibridarea regiunilor imunoglobulinice murine variabile cu regiuni imunoglobulinice umane constante). Acești anticorpi au fost utilizați în cadrul unor studii necontrolate, preliminare, și se afirmă că ar fi avut rezultate bune dar nevalidate încă. Este cel mai promițător efort terapeutic recent care poate fi întrevăzut ca folositor în viitorul apropiat.

Mielinoliza pontină centrală

Această afecțiune nu este rară. O mare parte din cazurile descrise inițial au prezentat tulburări metabolice care erau determinate de abuzul de alcool, dar afecțiunea se manifestă și în asociere cu encefalopatia Wernicke, cu ciroza nealcoolică, cu boala Wilson, după transplantul de ficat, ca o complicație a uremiei și hemodializei, după emeze prelungite și după terapia diuretică. În fiecare din aceste circumstanțe, persoanele afectate prezintă hiponatriemie înainte de instalarea simptomelor neurologice. Această observație a dus la ipoteza că mielinoliza pontină centrală este consecința unei corectări excesive a hiponatriemiei. Leziunile pontine sunt corelate atât cu gradul de hiponatriemie cât și cu rata cu care se face corectarea. Pornind de la un nivel de 110 milimoli/litru, sau de la o rată de corectare mai mare de 2 milimoli/l/oră, riscul de mielinoliză pontină centrală este tot mai ridicat. În hiponatriemia acută, schimbările care survin în concentrația sodiului sunt mai bine tolerate decât în cazul hiponatriemiei cronice. Mielinoliza pontină centrală se întâlnește uneori după corectarea rapidă a hipernatriemiei.

Boala afectează căile situate central din punte și se întinde centrifug. Tabloul clinic complet este cel al unei paralizii flasce, cu pareză sau paralizie facială și bulbară, mișcări dezordonate ale globilor oculari, pierderea echilibrului și alterarea stării de conștiență. Fenomene care să indice existența hiponatriemiei nu sunt, de obicei, prezente, deoarece demielinizarea pontină urmează corectării nivelului seric al sodiului. Prognosticul depinde de tulburarea metabolică de bază. Stabilizarea sodiului seric și tratamentul insuficienței bulbare permite adesea o recuperare neurologică completă. Această tulburare nu are recurențe spontane.

Caracteristicile clinice ale bolii sunt distincte și diagnosticul nu ridică probleme, afară de cazul în care s-a ignorat scăderea sodiului seric. Modificările acute de mielinoliza centrală pontină pot fi puse în evidență prin tehnici imagistice și ele se observă și după vindecarea clinică.

Scleroza difuză

Sub acest nume sunt grupate o serie de boli metabolice care afectează substanța albă cerebrală. Dintre bolile care au constituit grupul inițial se pot menționa scleroza difuză sudanofilă, boala Pelizaeus-Merzbacher, scleroza difuză Krabbe (leucodistrofia cu celule globoide), scleroza difuză Canavan (degenerescența spongioasă a substanței albe), boala Alexander și leucodistrofia metacromatică. Toate acestea sunt sindroame dismielinizante însoțite de aspecte microscopice caracteristice, cu simptome clinice specifice și deficite enzimatice determinate genetic.

Boala Schilder

Boala Schilder este caracterizată de apariția unor zone de demielinizare bine demarcate în partea posterioară a emisferelor cerebrale, însoțită de proliferare glială și păstrarea axonilor. Boala apare în copilărie și este rară. Multe din cazurile diagnosticate drept boală Schilder erau în realitate cazuri de adrenoleucodistrofie. Unii specialiști continuă să susțină că boala Schilder este o formă deosebit de severă a sclerozei multiple care apare în copilărie sau la începutul vieții adulte.

Boala se instalează insidios la un copil aparent sănătos, manifestările fiind afectarea intelectului și tulburări de mers. În stadiu de debut apar tulburări vizuale, deteriorare mintală, epilepsie, afazie, scădere de forță și lipsă de coordonare a

mişcărilor membrelor, dar evoluţia obişnuită este cu instalarea orbirii corticale şi paralizia spastică progresivă a membrelor. Capacitatea sensibilităţii discriminative este alterată, cu pierderea sensibilităţii profunde şi superficiale. Tulburările mintale sunt caracteristice pentru demenţă progresivă, crize epileptice generalizate sau focale putând surveni în orice stadiu. Boala este progresivă şi, de obicei, fatală în 1–2 luni, deşi pot apărea remisiuni temporare cu durata de ani de zile. Nu există tratament exceptând tratamentul simptomatic al crizelor epileptice.

Instalarea precoce a orbirii însoţită de demenţă progresivă şi paralizie spastică constitue un tablou clinic distinctiv, dar este necesar să se facă diagnosticul diferenţial cu o tumoare intracraniană în cazurile în care simptomele sunt unilaterale şi dacă apare edem papilar. EEG este utilă pentru a face deosebirea de panencefalita subacută sclerozantă. Tehnicile imagistice pun în evidenţă zone întinse de substanţă albă cu atenuare redusă în ambele emisfere cerebrale, dar aceasta nu este o imagine specifică. Încetinirea vitezei de conducere motorii din cauza implicării nervilor periferici este un simptom care apare în boala Krabbe şi în leucodistrofia metacromatică. Granulaţii metacromatice pot fi puse în evidenţă în urină. În această boală este posibilă reducerea arilsulfatazei leucocitare, lucru care nu se petrece în scleroza difuză.

Adrenoleucodistrofia

Sub acest termen sunt grupate un număr de afecţiuni importante caracterizate prin depunerea de acizi graşi saturaţi în toate ţesuturile care conţin lipide, fenomenul fiind consecinţa unei activităţi deficiente a sintetazei acil-coenzimei A a lanţurilor lungi lipidice din peroxizomi, ceea ce permite acumularea de incluzii de tip citoplasmic-membranar în ţesuturile cerebrale. Diagnosticul se stabileşte prin examinarea ultrastructurală a nervilor biopsiaţi din piele sau din conjunctivă.

Această anomalie biochimică acompaniază patru sindroame înrudite: adrenoleucodistrofia infantilă şi adrenomieloneuropatia adultă, ambele fiind caracterizate de transmitere legată de sex, precum şi adrenoleucodistrofia neonatală şi sindromul Zellweger, ambele cu transmitere autosomală recesivă.

Adrenoleucodistrofia infantilă se prezintă cu tulburări de comportament, demenţă şi epilepsie, urmate de implicarea organelor de simţ şi a sistemelor motorii. Deşi o proporţie semnificativă din copii fac ulterior insuficienţă suprarenală, boala Addison poate să preceadă cu câţiva ani tulburările neurologice.

Adrenomieloneuropatia apare la adulţi, manifestându-se cu parapareză şi tulburări de sensibilitate la nivelul membrelor inferioare de tip neuropatic, dar diagnosticul este adesea ignorat dacă nu există şi insuficienţă suprarenală. Identificarea defectului peroxizomal în ţesuturile din care pot fi obţinute eşantioane a dus la descrierea unor cazuri la care manifestările clinice sunt obscure, incluzând leziuni focale cerebrale, sindromul Klüver-Bucy, demenţă, degenerare spinocerebeloasă şi atrofie olivopontocerebeloasă. Parapareză spastică moderată cu tulburări sfincteriene şi neuropatie periferică pot apărea la purtătoarele obligatorii (femei heterozigote) la care se constată o creştere a concentraţiei de acizi graşi cu lanţuri foarte lungi. Gena implicată se află pe cromozomul X, la Xq28, în apropierea genei pentru deficienţa de G-6- fosfat dehidrogenază şi pentru pierderea percepţiei culorilor.

Adrenoleucodistrofia transmisă autosomal recesiv apare la nou-născuţi, manifestându-se cu crize epileptice, hipotonie, întârziere mintală, degenerescenţă retiniană şi afectare hepatică. Sexul feminin este afectat mai frecvent decât cel masculin. Deşi manifestările clinice şi modul de transmitere sunt similare în adrenoleucodistrofia neonatală şi sindromul Zellweger, aceste afecţiuni sunt considerate ca fiind entităţi separate.

Tratamentul adrenoleucodistrofiilor nu este eficace. Concentraţia acizilor graşi cu lanţuri foarte lungi este redusă prin administrarea de acid erucic, dar aceasta nu influenţează evoluţia bolii.

Bibliografie

Berman, M., Feldmann, S., Alter, M., Zilber, N., and Kahana, E. (1981). *Acute transverse myelitis: incidence and aetiologic considerations*. În: *Neurology* 31, 966-71.

Birk, K., Ford, C., Smeltzer, S. Ryan, D., Miller, R., and Rudick, R.A. (1990). *The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium*. În: *Archives of Neurology* 47, 738-42.

Callanan, M.M., Logsdail, S.J., Ron, M.A., and Warrington, E.K. (1989). *Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis*. În: Brain 112, 361-74.

Canadian Cooperative multiple sclerosis study group (1991). *The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis*. În: *Lancet* 337, 441-6.

Compston, D.A.S. (1991). *Genetic susceptibility to multiple sclerosis*. În: *McAlpine's multiple sclerosis*. (ed. W.B. Matthews), pp. 301-19. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Duquette, P., et al. (1987). *Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients*. În: Journal of Pediatrics 111, 359-63.

Ebers, G.C., et al. (1986). *A population based study of multiple sclerosis in twins*. În: *New England Journal of Medicine* 315, 1638-42.

Fenichel, G.M. (1982). *Neurological complications of immunisation*. În: *Annals of Neurology* 12, 119-28.

Hammond, S.R., et al. (1988). *The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities*: Perth. Newcastle and Hobart. În: *Brain* 111, 1-25.

Hickey, W.F. (1991). *Migration of hematogenous cells through the blood brain barrier and the initiation of CNS inflammation*. În: *Brain Pathology* 1, 97-105.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993). *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. În: *Neurology*, 43, 655-61.

Kermode, A.G., et all. (1990). *Breakdown of the blood brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis*. În: *Brain* 113, 1477-89.

McDonald, W.I. (1986). *The pathophysiology of multiple sclerosis*. În: *Multiple sclerosis*, (ed. W.I. McDonald and D.H. Silberberg), pp. 112-33. Butterworth, London.

Miller, D.H., Ormerod, I.E.C., Rudge, P.R., Kendall, B.E., Moseley, I.F., and McDonald, W.I. (1989). *The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord*. În: *Annals of Neurology* 26, 635-9.

Miller, H.G., Stanton, J.B., and Gibbons, J.L. (1956). *Parainfectious encephlomyelitis and related syndromes*. În: *Quarterly Journal of Medicine* 25, 427-505.

Miller, R.H., french Constant, C., and Raff, M.C. (1989). *The macroglial cells of the rat optic nerve*. În: *Annual Review of Neoroscience* 12, 517-34.

Moser, H.W., Moser, A.E., Singh, I., and O'Neill, B.P. (1984). *Adrenoleocodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis and therapy*. În: *Annals of Neurology* 16, 628-41.

Mumford, C., Wood, N., Kellar-Wood, H., Miller, D.H., Thorpe, J., and Compston, D.A.S. (1994). *The British Isles Survey of Multiple Sclerosis in twins*. În: *Neurology* 44, 11-15.

Olerup, O.and Hillert, J. (1991). *HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation.* În: *Tissue Antigens* 38, 1-15.

Paty, D.W., Li, D.K.B., and The IFNB Multiple Sclerosis Group. (1993). *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* În: *Neurology*, 43, 662-7.

Prineas, J.W. (1985). *The neuropathology of multiple sclerosis.* În: *Handbook of clinical neurology.* (ed. P.J. Vinken, G.W. Bruyn, and H.L. Klowans), Vol. 3 (47), pp. 213-57. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

Sadovnick, A.D., Baird, P.A., and Ward, R.H. (1988). *Multiple sclerosis; updated risks for relatives.* În: *American Journal of Medical Genetics* 29, 533-41.

Sandberg-Wollhein, S., Bynke, H., Cronqvist, S., Holtas, S., Platz, P., and Ryder, L.P. (1990). *A long term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors.* În: *Annals of Neurology* 27, 386-93.

Sibley, W.A., Bamford, C.R., and Clark, K. (1985). *Clinical viral infections and multiple sclerosis.* În: *Lancet* i, 1313-15.

Sibley, W.A., Bamford, C.R., Clark, K., Smith, M.S., and Laguna, J. F. (1991). *A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 54,584-9.

Sterns, R.H., Riggs, J.E., and Schochet, S.S. (1986). *Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatraemia.* În: *New England Journal of Medicine* 314, 1535-42.

Tyler, K.L., Gross, R.A., and Cascino, G.D. (1986). *Unusual viral causes of transverse myelitis: hepatitis A virus and cytomegalovirus.* În: *Neurology* 36, 855-8.

Yutkin, P.L., et al. (1991). *Overview of azathrioprine treatment in multiple sclerosis.* În: *Lancet* 338, 1051-5.

Weinshenker, B.G., et al. (1989). *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course.* În: *Brain* 112, 1419-28.

10. Tulburările motilității

C.D. MARSDEN

(Traducerea: Elena Constantinescu)

Afecțiunile sistemelor motorii extrapiramidale conduc fie la o sărăcie de mișcare (akinezie), acompaniată de o creștere a tonusului muscular (rigiditate), fie la mișcări involuntare anormale (diskinezii), adesea însoțite de o reducere a tonusului muscular. Sindromul rigido-akinetic, numit parkinsonism, și diskineziile reprezintă cei doi poli care delimitează întregul spectru al tulburărilor de motilitate.

Sindroame rigido-akinetice

Boala Parkinson

Definiție

Este o boală cu debut insidios, de obicei în a 2-a jumătate a vieții, caracterizată prin akinezie, rigiditate, anomalii posturale și tremor, având caracter lent progresiv (fig. 10.1). Simptomele bolii Parkinson, descrise de James Parkinson, în 1817, ca "paralizie agitantă" sunt astăzi atribuite deficienței de dopamină la nivelul striatului ca urmare a pierderii de neuroni din *substantia nigra*. Anatomopatologic se constată pierderea neuronilor pigmentari din zona compactă a substanței negre și prezența unor incluziuni eozinofile, corpii Lewy, în restul neuronilor.

Etiologie

Cauza bolii Parkinson este necunoscută. Un sindrom rigido-akinetic asemănător, cu tremor caracteristic, a fost semnalat în urma epidemiei de encefalită letargică (1918-1930) (parkinsonism postencefalitic). Medicamentele neuroleptice, ca reserpina, fenotiazinele, butirofenonele, pot și ele produce acest tablou clinic (parkinsonism indus medicamentos) prin blocarea receptorilor dopaminergici din striat.

Parkinsonismul poate fi trăsătura principală a altor boli degenerative ale sistemului nervos central, manifestate clinic sub forma variatelor sindroame "parkinsonism plus", dar în aceste cazuri se asociază și alte anomalii, definitorii (tabelul 10.1). Este vorba despre paralizia supranucleară progresivă, atrofia multisistemică și degenerescența corticobazală, prezentate în continuare.

Parkinsonismul poate fi, de asemenea, expresia oricărei boli care produce leziuni difuze cerebrale. Pe lângă demență, paralizii, alte semne de leziuni cerebrale, se dezvoltă adesea un sindrom rigido-akinetic. La unii pacienți, degenerescența cu corpi Lewy se întinde de la nucleii pigmentari din trunchiul cerebral până la cortexul cerebral, realizând o boală cu corpi Lewy difuză, cu demență și parkinsonism. Parkinsonismul mai poate fi evident în boala Alzheimer și în bolile cerebrovasculare, ca și în multe alte afecțiuni (tabelul 10.2). "Parkinsonismul aterosclerotic" este un termen care a creat însă confuzie. Fără indoială că parkinsonismul poate apărea ca simptomatologie în bolile cerebro-vasculare, dar leziunile vasculare cerebrale nu pot constitui cauza bolii Parkinson pure, deoarece *substantia nigra* este mai puțin vulnerabilă la leziuni vasculare. Leziunile focale izolate ale substanței negre prin traumatisme, tuberculoame, tumori pot duce la hemiparkinsonism contralateral, dar aceastea sunt cazuri foarte rare.

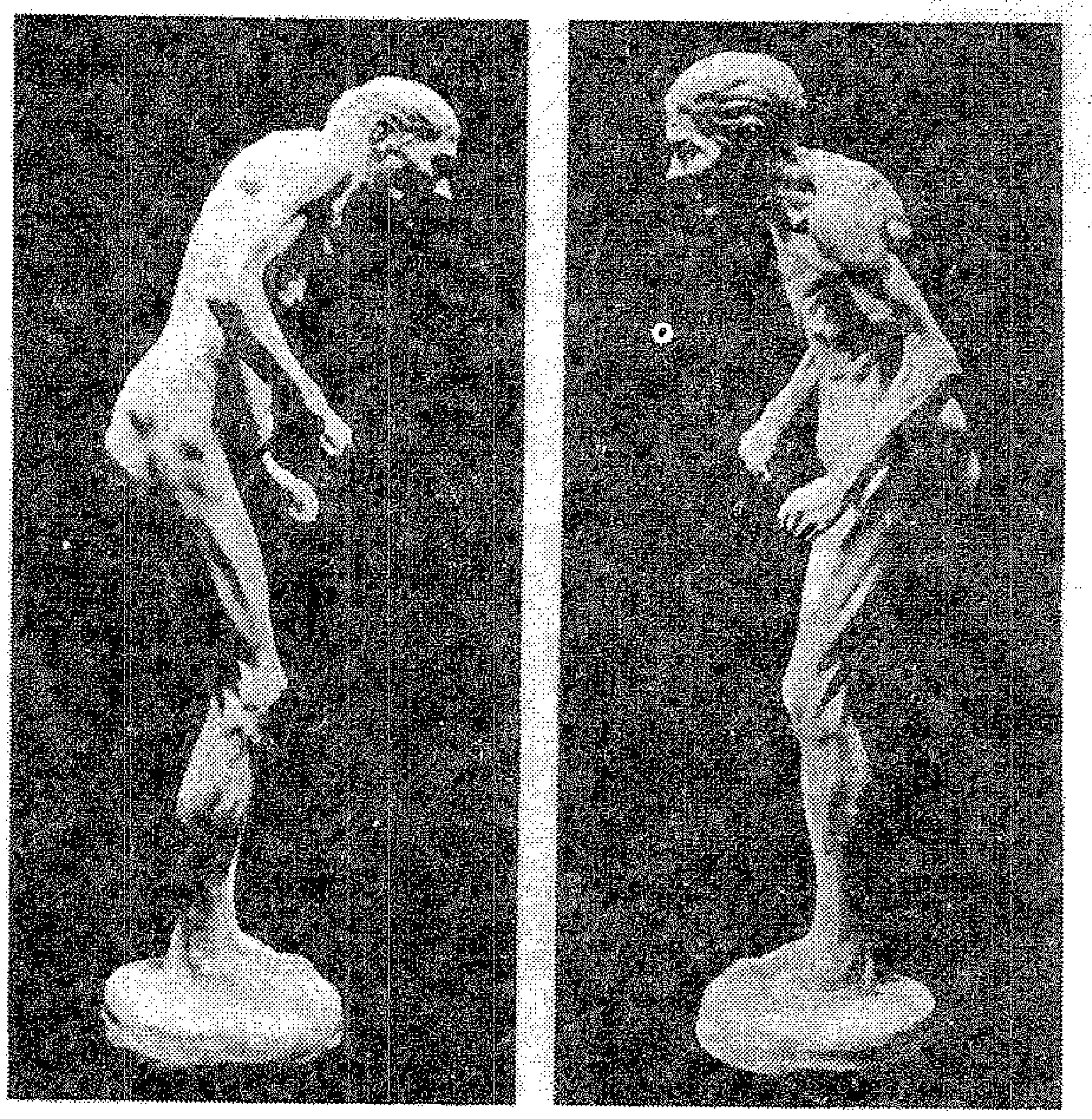


Fig. 10.1. Reproducere după o fotografie a "Statuetei patologice" a lui Paul Richter, înfățișând un pacient cu boală Parkinson.

Tabelul 1.10. **Cauzele sindromului rigido-akinetic la adult**

Parkinsonism pur	Parkinsonism -plus
Boala Parkinson	Paralizia supranucleară progresivă
Parkinsonism indus medicamentos	Atrofia multisistemică
Parkinsonism postencefalitic	Degenerescență olivopontocerebeloasă
Toxicitatea MPTP	Degenerescența striatonigrală
Alte toxice (mangan, monoxid de carbon)	Insuficiența sistemului autonom
	Degenerescență corticobazală
	Sindromul parkinsonism-demență-SLA (Guam)
	Calcifierea ganglionilor bazali

SLA = scleroză laterală amiotrofică
MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 - tetrahidropiridină

Boala Parkinson este o afecțiune frecventă , cu o prevalență în jur de 1 la 1000, putând ajunge la 1 la 200 în populația vârstnică. Apare în toate zonele lumii și în toate grupele etnice (deși este probabil mai puțin frecventă în China și Africa), în toate clasele sociale și este ceva mai frecventă la bărbați decât la femei. În cele mai multe cazuri, factorii ereditari nu pot fi implicați, dar

la 5–10% dintre pacienţi există antecedente heredocolaterale. Există cazuri rare de agregare familială, cu transmitere dominantă şi datele genetice obţinute sugerează influenţa unei gene dominante cu penetranţă redusă. Totuşi, studiile mai recente pe gemeni identici nu au putut evidenţia o concordanţă mare atunci când unul dintre gemeni este afectat. Aceasta sugerează că boala nu este ereditară.

Tabelul 10.2. **Afecţiuni cerebrale difuze ce realizează demenţă la adult şi pot fi însoţite de parkinsonism**

Frecvente	Rare
Boala Alzheimer (inclusiv demenţa senilă) Boala difuză cu corpi Lewy Demenţa multiinfarct Boala Binswanger Angiopatia congofilică Traumatisme craniene (de exemplu la boxeri) Anoxie cerebrală	Boala Pick Boala Creutzfeldt-Jacob Intoxicaţia cu mangan Neurolues Cisticercoza Hidrocefalia comunicantă

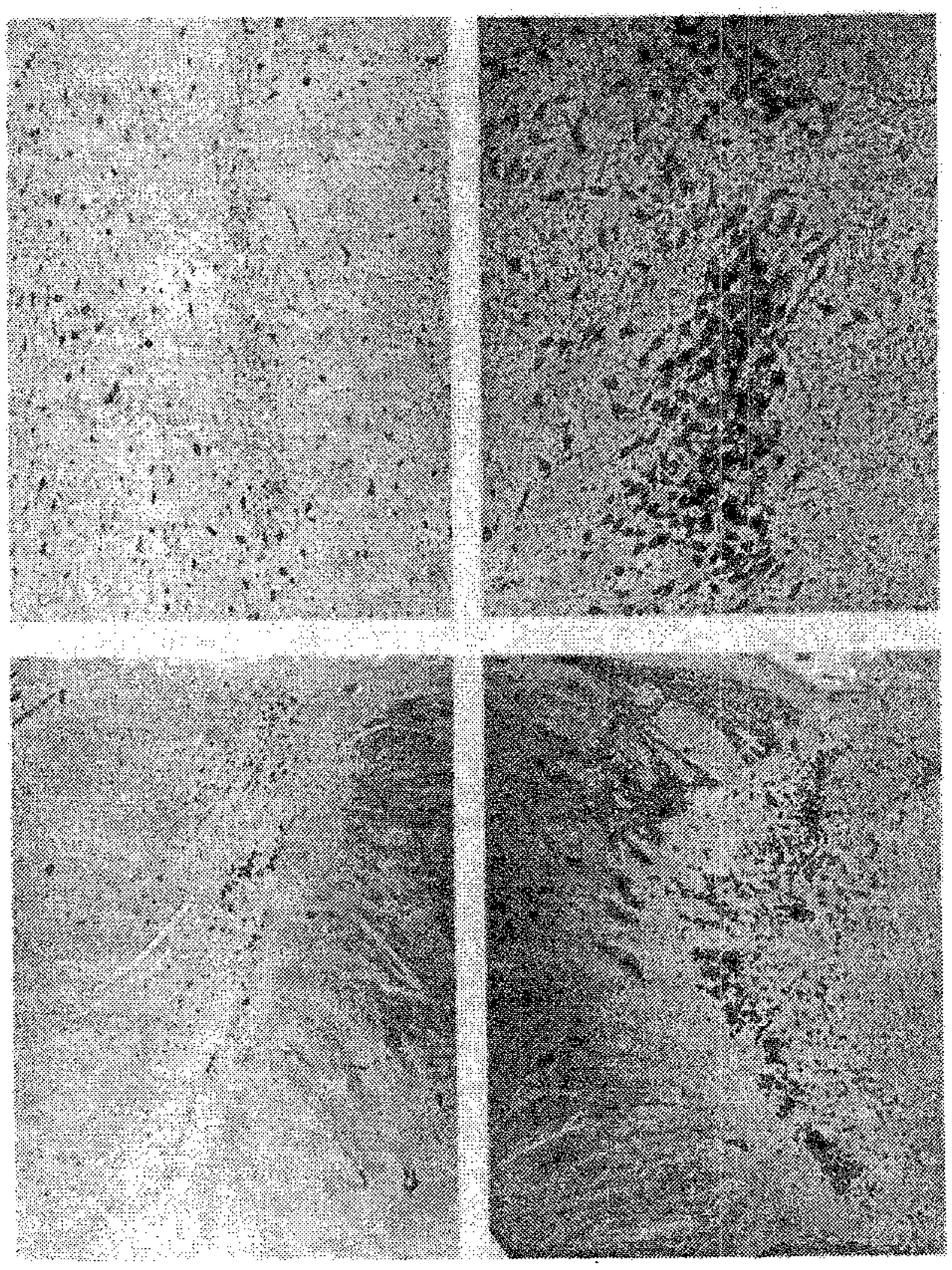


Fig. 10.2. Aspectele anatomopatologice ale bolii Parkinson. Sus, imagini microscopice la putere medie. În stânga, aspect normal, în dreapta, aspect întâlnit la un parkinsonian; jos, imagini microscopice de mare putere. *Substantia nigra* normală conţine numeroase celule nervoase pigmentare, cu coloraţie întunecată intensă, aşezate într-o bandă verticală în profunzimea pedunculilor cerebrali. La parkinsonian, *substantia nigra* conţine foarte puţine celule pigmentare (hemotoxilin- eosină).

Studiile extensive nu au reuşit să identifice un agent viral responsabil de boala Parkinson, iar încercările de a explica toate cazurile ca efecte reziduale ale encefalitei letargice au eşuat. Boala Parkinson nu există la animale şi nici nu poate fi transmisă animalelor, care probabil nu trăiesc destul de mult pentru a dezvolta o astfel de boală.

Toxinele pot produce parkinsonism la om. În cursul sintezei unui substituent al heroinei, meperidina, unele persoane consumatoare de droguri au primit în mod întâmplător un contaminant, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). La câteva zile de la injectarea acestui compus s-a constatat apariţia unui parkinsonism acut sever, asemănător întru totul bolii idiopatice. Aceasta a dus la o căutare insistentă a unor toxine similare în mediul înconjurător, dar deocamdată nu s-a identificat nici una. MPTP nu este ea însăşi o toxină activă; ea este convertită în creier de către monoaminooxidaza B la 1-metil-4 fenil-piridinium (MPP^+), care este depozitat în neuronii dopaminergici (mai mult decât în cei nonadrenergici) prin sistemul de receptare a dopaminei. În neuronii dopaminergici MPP^+ se leagă de neuromelanină şi este concentrat în mitocondrii. MPP^+ paralizează ciclul I al activităţii mitocondriale şi duce la moartea celulară prin stresul oxidativ şi producerea de radicali liberi.

Anatomopatologie şi biochimie

Anatomie

Anomalia esenţială este scăderea numărului de neuroni pigmentari din *pars compacta* a substanţei negre (fig. 10.2). Aceşti neuroni, care conţin neuromelanină, proiectează în nucleul caudat şi putamen (neostriat) şi folosesc ca neurotransmiţător dopamina. Regiunea pigmentară ventro-tegmentară adiacentă, care îşi proiectează axonii dopaminergici în regiunile mezolimbice şi corticale, suferă de asemenea o degenerare. Sunt afectaţi şi alţi nuclei pigmentari din trunchiul cerebral, printre care şi *locus coeruleus* (noradrenergic).

În toate cazurile de boală Parkinson, neuronii pigmentari degeneraţi din trunchiul cerebral conţin incluziuni eozinofile, corpi Lewy, caracteristici bolii. Corpii Lewy se găsesc, de asemenea, şi la circa 4% dintre pacienţii fără Parkinson, deoarece pentru apariţia simptomelor clinice trebuie ca 80% din zona compactă să fie degenerată. Corpii Lewy nu apar numai în neuronii pigmentari, ci şi în alte zone, incluzând cortexul cerebral, substanţa nenumită, cornul lateral al măduvei toracale şi chiar ganglionii simpatici. Originea lor nu este cunoscută.

Biochimie (tabelul 10.3)

În 1960, Ehringer şi Hornykiewicz au descoperit scăderea marcată a dopaminei din striat (mai mult în putamen decât în caudat) şi din substanţa neagră la pacienţii decedaţi cu boala Parkinson. Scăderea dopaminei din nucleul caudat şi putamen se corelează cu pierderi celulare masive, atrofie precum şi proliferare glială în substanţa neagră, leziunile fiind mai severe şi difuze la pacienţii cu afectare postencefalitică decât la cei cu boală Parkinson idiopatică. Există o corelaţie strânsă între nivelul pierderilor celulare din substanţa neagră, nivelul depleţiei de dopamină din striat şi severitatea akineziei.

Simptomele clinice ale bolii Parkinson nu apar decât după o pierdere mai mare de 50–60% din neuronii nigrali și după o scădere cu 80–85% a concentrației de dopamină din striat. Modificările anatomice, în special sărăcirea în celule nigrale a zonei compacte, sunt progresive. Se presupune că există o lungă perioadă de depleție asimptomatică a dopaminei striatale, până când este atins nivelul critic pentru apariția semnelor clinice. În această perioadă asimptomatică există mai multe mecanisme de compensare a tulburărilor de la nivelul căii dopaminergice nigrostriatale. Concentrația acidului homovanilic, metabolit al dopaminei, scade mai mult decât cea a dopaminei însăși: raportul acid homovanilic / dopamină crește, sugerând o creștere a turn-overului dopaminei. Un al doilea mecanism compensator constă în modificarea sensibilității receptorilor postsinaptici pentru dopamină din striat. La animale, leziunile sistemului nigrostriatal duc la hipersensibilitate de denervare a receptorilor postsinaptici dopaminergici. Acest lucru este demonstrat de creșterea răspunsului farmacologic la agoniștii dopaminergici, ca și de creșterea numerică a receptorilor, evidențiată prin tehnici cu liganzi specifici. Aceste tehnici au fost utilizate și la pacienți cu forme clinice de boală Parkinson, iar rezultatele sugerează că și în aceste cazuri există o hipersensibilitate a receptorilor postsinaptici dopaminergici, cel puțin la începutul bolii.

***Tabelul 10.3.* Neurotransmițătorii și enzimele lor în striat în boala Parkinson**

	Control	Boală Parkinson	
Dopamina (μg/g)	,37	0,50	9%
Acidul homovanilic (μg/g)	1,40	2,06	18%
Raportul DA/HVA	2,1	4,1	
Dopadecarboxilaza (nmol/100 mg/h)	432	32	7%
Tirozinhidroxilaza (nmol/100 mg/h)	36	8	22%
Monoaminooxidaza (nmol/100 mg/h)	1520	1650	Normal
Catecol-*orto*-metiltransferaza (nmol/100 mg/h)	24	20	Normal
5-hidroxitriptamina (μg/g)	0,32	0,14	44%
Noradrenalina (μg/g)	1,29	0,52	40%
Acetilcolintransferaza (μmol/g/h)	49	37	75%
Decarboxilaza acidului glutamic (µmol/100 mg proteină/h)	4,7	3,9	Normal

DA/HVA = raportul dopamină - acid homovanilic

Valori medii măsurate în putamen, cu excepția noradrenalinei, determinată în nucleul *accumbens*.

Diferențele au fost semnificative statistic la $p < 0,05$, cu excepția cazurilor notate "normal".

Datele provin de la Hornykiewicz *et al.* McGeer and McGeer (citați de Marsden și Fehn, 1982, 1987,1994).

În boala Parkinson sunt afectate majoritatea zonelor cerebrale ce conțin dopamină. În nucleul *accumbens* (care la om formează o parte inferioară a capului nucleului caudat, identificată printr-un conținut mare de noradrenalină), concentrația de dopamină este redusă la aproximativ 42% din normal, în comparație cu 36% reducere în caudat și 9% în putamen. Unele arii ale cortexului cerebral conțin și ele dopamină și se evidențiază o depleție severă de dopamină și în girul paraolfactiv (aria Brodmann 25). Este tentant să se asocieze aceste modificări ale concentrației de dopamină cu tulburările afective și modificările psihice observate la unii pacienți cu boală Parkinson.

Deoarece depleția striatală de dopamină este datorată degenerescenței căii nigrostriatale, enzimele ce participă la sinteza dopaminei sunt și ele foarte scăzute. Activitatea dopadecarboxilazei, o enzimă intraneuronală responsabilă de conversia dopa-dopamină, este foarte scăzută în regiunea nigrostriatală la parkinsonieni. De asemenea, enzima limitantă a ratei, tirozinhidroxilaza, responsabilă de conversia tirozină-dopa este și ea scăzută în regiunile cerebrale conținând dopamină.

Pe lângă modificarea esențială a dopaminei cerebrale, în boala Parkinson a fost semnalată și o depleție mai puțin severă a noradrenalinei și a 5-hidroxitriptaminei. Studiul activității colinergice din preparatele cerebrale post-mortem sugerează că neuronii colinergici din striat sunt relativ respectați de procesul patologic din boala Parkinson. Totuși, s-a descris o reducere a acetilcolintransferazei corticale (marker al neuronilor colinergici), în special la pacienții cu demență. Aceasta reflectă o reducere a neuronilor colinergici din *substantia innominata* care proiectează pe cortexul cerebral. S-au evidențiat și modificări ale glutamatdecarboxilozei (GAD), responsabilă de sinteza acidului gama aminobutiric (GABA): la parkinsonieni, concentrația GAD este scăzută în substanța neagră și cortexul cerebral. Căile eferente majore ale striatului folosesc GABA ca neurotransmițător și modificarea concentrației nigrale a GAD ar însemna o reducere funcțională a acestor eferențe, deoarece terapia cu levodopa restabilește nivelul normal al GAD. Legarea specifică a [^{3}H]-GABA este și ea alterată în boala Parkinson; există o scădere marcată a situsurilor de legare a GABA din *substantia nigra*, dar în putamen, caudat și cortexul cerebral acestea sunt normal reprezentate. Deoarece căile striatonigrale GABA-ergice fac sinapsă cel puțin în parte cu neuronii dopaminergici nigrali, această reducere a legării nigrale a GABA este interpretată ca datorându-se sărăcirii populației de celule nigrale dopaminergice care conțin receptori pentru GABA. Există și reduceri ale altor sisteme neuronale peptidergice în ganglionii bazali, în special ale celor conținând enkefalină și substanță P.

Simptome

Debutul este insidios și la 70% dintre pacienți simptomul de prezentare este tremorul care, de obicei, începe unilateral. Tremorul parkinsonian este prezent în repaus, scade în acțiune, este accentuat de emoție sau stres și dispare în somn. La început predomină la membrele superioare, dar mai apoi se poate extinde la față, bărbie și membrele inferioare. El se datorează unor contracții ritmice alternative în mușchii antagoniști, cu frecvență de 4–6 Hz (fig.10.3). La membrul superior sunt caracteristice mișcările ritmice de pronație/supinație și mișcarea de "numărat bani" (*pill rolling*) a policelui în raport cu celelalte degete. Uneori tremorul poate fi mai evident postural sau în acțiune, în special în stadiile inițiale ale bolii, când și frecvența sa este mai rapidă (6-7Hz). Rigiditatea este apreciată de bolnavi ca "înțepeneală musculară", iar examinatorul constată o rezistență plastică la mobilizarea pasivă, egal distribuită între grupele musculare antagoniste și constantă la diferite grade ale amplitudinii mobilizării. Rigiditatea afectează toată musculatura, dar este mai accentuată la nivel cervical și troncular și în musculatura proximală a umărului sau șoldului. Când se asociază tremorul, caracterul plastic continuu al rigidității este întrerupt de blocaje ritmice (fenomenul de "roată dințată"). Akinezia se referă la sărăcia de mișcare (hipokinezie) și la încetineala mișcărilor

(bradikinezie), atât de caracteristice bolii Parkinson. Ea nu este derivată din rigiditate, căci talamotomia stereotaxică (vezi mai jos) poate aboli rigiditatea fără să anuleze akinezia. Există o întârziere în declanșarea mișcărilor, o încetinire în execuția mișcărilor voluntare și o lipsă a mișcărilor automate normale, cum sunt cele ale mimicii și clipitului. Modificările posturale includ flexia generalizată a membrelor, gâtului și trunchiului, și instabilitatea posturală, ducând la căderi.

Aceste patru semne cardinale ale bolii Parkinson – tremor, rigiditate, akinezie și modificări posturale – contribuie la trăsăturile clinice și tulburările caracteristice bolii (fig. 10.1). Fața este imobilă, ca o mască. Vocea își pierde volumul și modularea normală, devenind slabă și monotonă. Pacientul flectat, aplecat înainte, merge cu pași mici, înceți, fără a balansa brațele; poate avea dificultăți la inițierea mersului ("înghețare"), dar, o dată pus în mișcare, poate să fie incapabil de a se mai opri ("festinație", precipitare). Poate deveni complet imobil când trece prin cadrul ușii sau printre mobile. Când este în picioare, o împingere îl face să cadă sau să se precipite în direcția impusă, căzând în cele din urmă, dacă nu întâlnește un sprijin solid. Când este așezat, rămâne flectat și imobil ca o statuie. Ridicarea de pe scaun sau întoarcerea în pat pot deveni imposibile. Scrisul devine mic (micrografie), tremurat și dezordonat (fig. 10.4). Mișcările rapide ale mâinilor și picioarelor sunt alterate. Alimentarea, spălatul, autoîngrijirea devin din ce în ce mai dificile.

Deși sensibilitatea obiectivă nu este modificată, pacientul se plânge adesea de oboseală, dureri, disconfort, senzația de frig sau cald. Văzul, auzul, gustul și mirosul rămân normale. Mișcările oculare nu sunt afectate, cu excepția paraliziei convergenței, a unei limitări a privirii în sus și a reducerii vitezei excursiilor voluntare. Pupilele sunt normale. Pleoapele pot tremura (blefaroclonus), pot apărea spasme ale orbicularului (blefarospasm). Scurgerea salivei din gură (deoarece nu poate fi înghițită) și disfagia pot fi, de asemenea, semnalate. Constipația este obișnuită, iar acuzele de micțiuni frecvente și imperioase apar adesea. Transpirația excesivă și pielea grasă (seboreică) contribuie la faciesul caracteristic. Unii pacienți dezvoltă hipotensiune posturală. Reflexele osteo-tendinoase și plantare rămân normale.

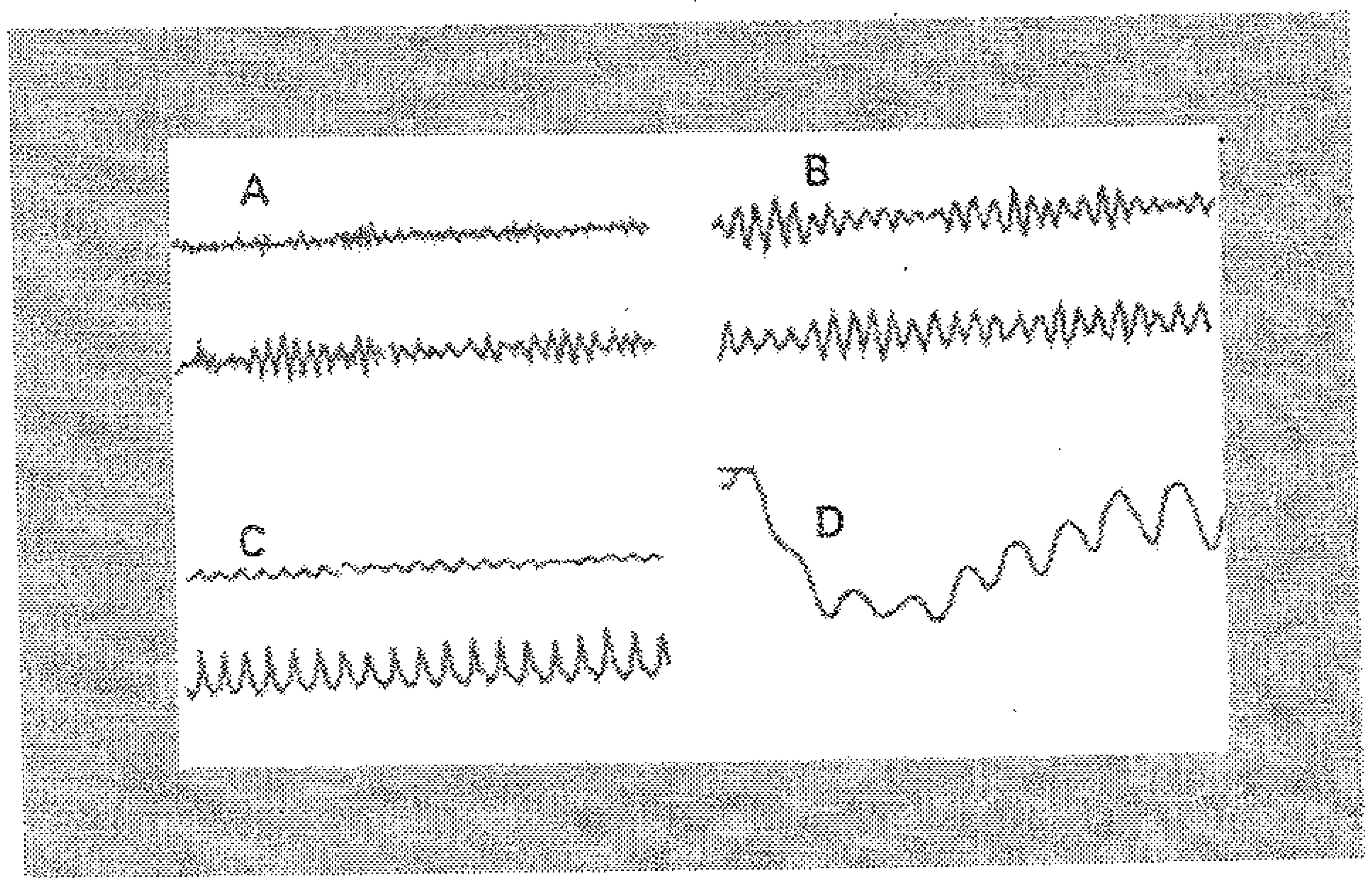


Fig. 10.3. Înregistrări ale tremorului cu accelerometre plasate pe brațul drept (deasupra) și pe brațul stâng (dedesubt) la (*a*) un pacient cu tremor fiziologic accentuat al brațelor întinse (frecvența 9-10 Hz); *b* - un pacient cu tremor esențial benign manifestat la întinderea brațelor (frecvență 7 Hz); *c* - un pacient cu boală Parkinson cu manifestări predominante în stânga, în repaus (frecvența 5 Hz); *d* - un pacient cu afectare cerebeloasă severă, cu tremor intențional accentuat la proba indice nas în dreapta (frecvența 2-3 Hz). Toate înregistrările au o durată de 4 secunde. (Prin amabilitatea Dr. M. Gresty).

La început, majoritatea pacienților au funcțiile intelectuale normale, deși se pot detecta unele tulburări ale abilităților cognitive, legate de funcțiile lobilor frontali; alteori, încetinirea proceselor de gândire (bradifrenia) și dificultățile de memorie și de evocare a cuvintelor (care rămân "pe vârful buzelor") pot fi evidente. Și tratamentul poate induce tulburări mentale și, cu trecerea timpului și cu progresia bolii, o parte din pacienți dezvoltă tulburări mentale organice. Depresia este foarte frecventă, apărând la peste 30% dintre pacienți, adesea remarcată înaintea apariției semnelor fizice caracteristice. Cea mai frecventă reacție adversă mentală a medicamentelor sunt stările confuzionale, dar pot apărea și tulburări de comportament, psihoze schizofreniforme și halucinoze izolate. Mulți pacienți acuză, în stadiile avansate ale bolii, agravarea încetinelii în gândire și a tulburărilor de memorie, iar o parte dintre ei dezvoltă o demență globală (circa 20%). Aceasta se poate datora asocierii bolii Alzheimer, afecțiune probabilă la această populație vârstnică, sau unei boli difuze cu corpi Lewy. Apariția demenței la un parkinsonism necesită oricum investigarea completă a acestuia, pentru a exclude alte cauze tratabile.

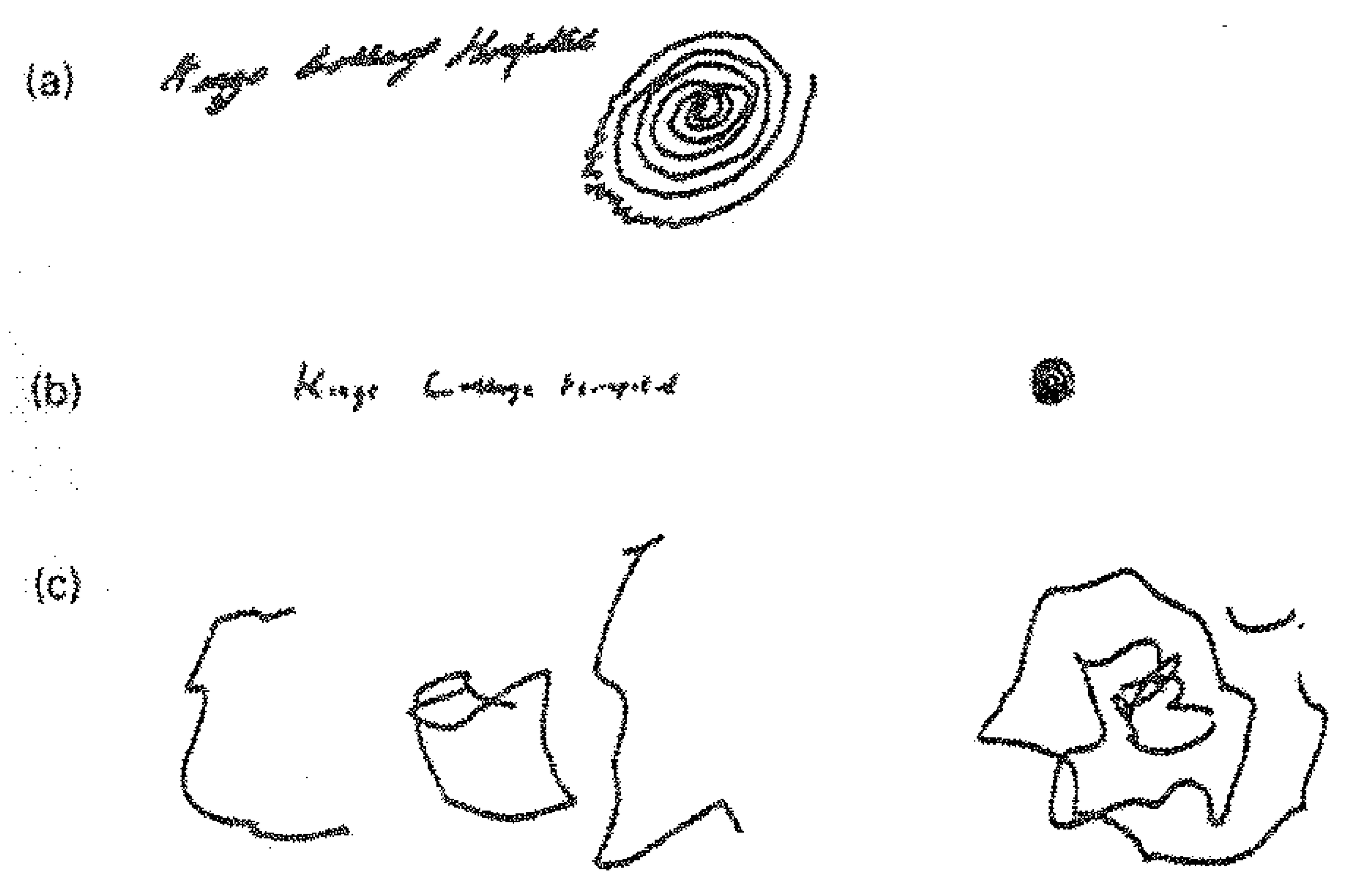


Fig. 10.4. Mostre de scris și desene ale unei spirale de la: *a* - o femeie de 50 de ani cu tremor esențial benign; *b* - un bărbat de 38 de ani cu boală Parkinson; *c* - un tânăr de 20 de ani cu distonie de torsiune (care încearcă să scrie "colegiu").

Evoluție

Vârsta medie de debut a bolii Parkinson este în jur de 55 de ani. Debutul sub 40 de ani este rar, dar după această vârstă incidența crește exponențial. Majoritatea pacienților localizează simptomele de debut unilateral, dar progresia bolii duce de regulă la semne bilaterale. Semnele și simptomele strict unilaterale (hemiparkinsonism) sunt neobișnuite. La cei mai mulți pacienți boala se agravează inexorabil, ducând la accentuarea tulburărilor în vorbire, alimentare, spălat, îmbrăcat, menținerea ortostațiunii și la mers. Cei mai sever afectați ajung în cele din urmă imobilizați în fotoliu sau la pat și anartrici. Mulți pacienți pot rămâne însă relativ activi, deși au restricții crescânde în activitate, și mor din alte cauze. Ritmul de progresie a bolii este foarte variabil. Înaintea apariției terapiei cu levodopa decesul survenea în medie la

9 ani de la debut (fig.10.5); extremele fiind cazuri benigne cu progresie foarte lentă pe o perioadă de 30 de ani sau mai mult, sau, dimpotrivă, parkinsonismul malign, cu deces în 1–2 ani de la debut. Mortalitatea era de 3 ori mai mare decât în populaţia generală corespunzătoare ca vârstă şi sex. Decesul se producea de obicei din cauze vasculare, prin bronhopneumonie sau apariţia unei neoplazii. Tratamentele mai vechi nu influenţează prognosticul bolii Parkinson, pe când levodopa prelungeşte probabil supravieţuirea. Astfel, unele studii au arătat că, sub tratamentele actuale, speranţa medie de viaţă a pacientului cu boală Parkinson este similară cu cea a populaţiei generale de aceeaşi vârstă.

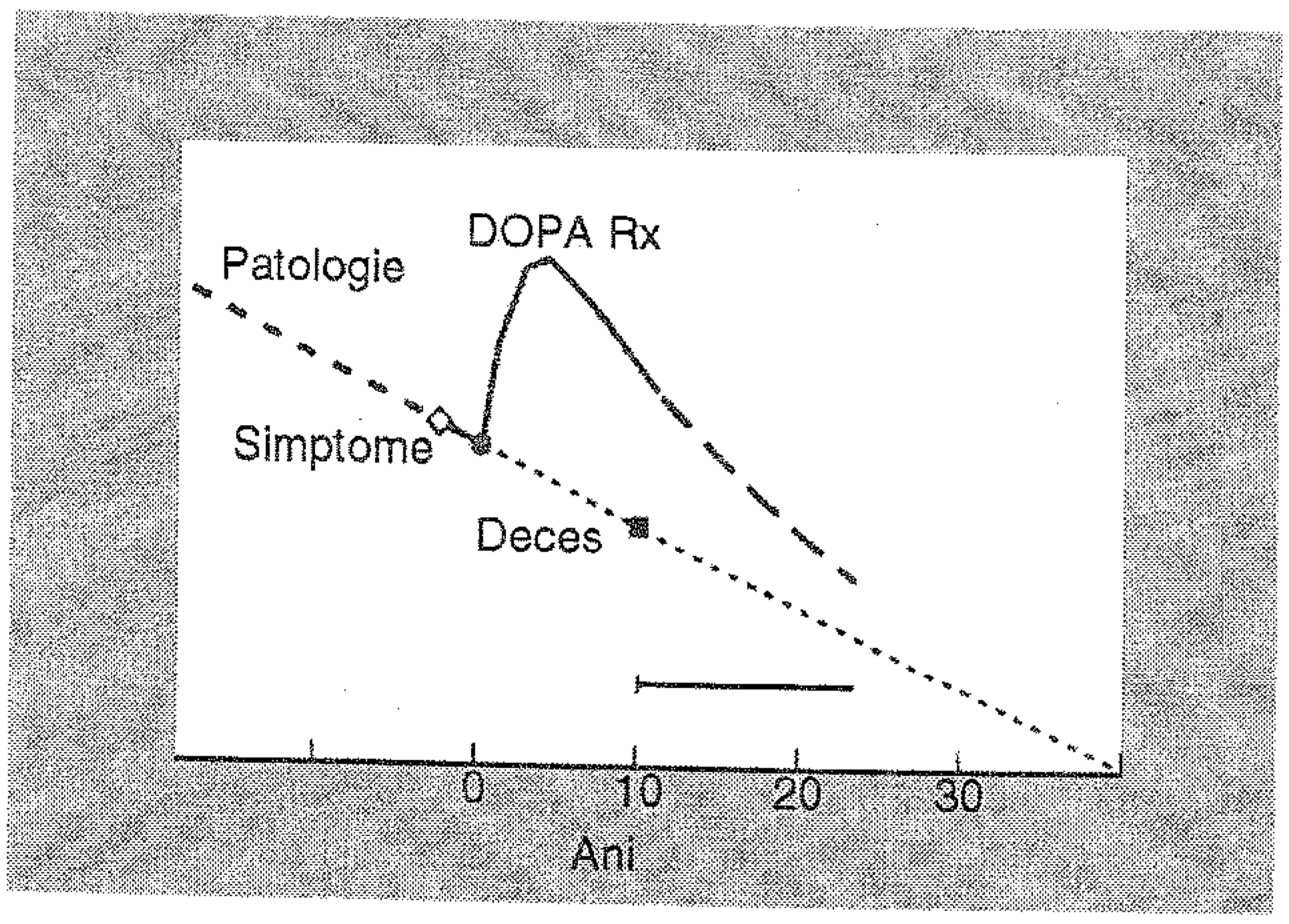


Fig. 10.5. Efectul tratamentului cu levodopa în boala Parkinson. O ipoteză asupra efectelor tratamentului cronic cu levodopa. Procesul patologic, de cauză necunoscută, este probabil progresiv în decursul anilor, indiferent de tratament. După o vreme el devine îndeajuns de sever pentru a produce simptome. Înainte de levodopa, modificările histologice şi invaliditatea progresau pentru a produce decesul în medie la 4 ani de la debut. Tratamentul cu levodopa aduce o ameliorare simptomatică iniţial considerabilă, dar nu influenţează aspectul histologic. Deşi după câţiva ani de tratament poate apărea o oarecare scădere a efectului terapeutic, speranţa de viaţă este prelungită. (Reprodusă, cu permisiune, după Marsden and Parkes, *Lancet*, 1977, i, 349)

Diagnostic (vezi tabelele 10.1 şi 10.2)

Combinaţia de tremor cu rigiditate, akinezie şi tulburări posturale constituie sindromul parkinsonian. Diagnosticul de parkinsonism postencefalitic poate fi indicat de antecedentele de encefalită letargică (în 1920–1930, apoi epidemia încetând), asociate unor trăsături distincte care constituie sechele postencefalitice. Acestea includ spasme oculogire (crize oculogire), anomalii pupilare şi diskinezii, precum distonia de torsiune. La 80% dintre aceşti pacienţi, simptomele apar în primii 10 ani de la infecţie. Parkinsonismul postencefalitic este mai benign, numai 25% din dintre pacienţi ajungând la invaliditate severă după 20 de ani de evoluţie.

Antecedentele de utilizare a neurolepticelor indică parkinsonismul indus medicamentos, care în 95% din cazuri se remite lent, în câteva săptămâni sau luni după întreruperea drogului. Medicamentele care pot induce parkinsonism nu sunt doar neurolepticele antipsihotice folosite în tratamentul schizofreniei, ci şi antiemetice ca fenotiazinele şi metoclopramida, ca şi unii blocanţi de ioni de calciu. Toate aceste medicamente sunt antagonişti ai receptorilor dopaminergici.

Alte boli degenerative ce afectează nucleii bazali pot, de asemenea, realiza un sindrom parkinsonian, dar se asociază şi alte trăsături distincte care permit diagnosticul (tabelul 10.2). În general, aceste afecţiuni răspund slab sau deloc la tratamentul cu levodopa sau agonişti dopaminergici. O paralizie a mişcărilor conjugate ale globilor oculari, voluntare sau de urmărire, în special pentru privirea de verticalitate, cu păstrarea reflexelor vestibulooculare, indică paralizia supranucleară progresivă (a se vedea mai jos). Ataxia cerebeloasă sau aspectul de atrofie cerebeloasă la CT scan, ca şi hipotensiunea ortostatică împreună cu alte semne de neuropatie autonomă, indică atrofia sistemică multiplă (a se vedea mai jos). Rigiditatea marcată a unui membru, cu apraxie şi mioclonus sugerează degenerescenţa corticobazală (a se vedea mai jos).

Prezenţa unei demenţe asociate cu semne piramidale indică o boală difuză, cum sunt boala difuză cu corpi Lewy, boala Alzheimer sau o boală cerebrovasculară, realizând demenţa multiinfarct. Aceasta din urmă apare mai frecvent la hipertensivii vechi, neglijaţi terapeutic, şi adesea este caracterizată de asocierea unui sindrom pseudobulbar cu incontinenţă emoţională şi mers caracteristic, cu trunchiul drept, dar cu paşi mici, cu aspect milităros. Tabloul de suferinţă cerebrală difuză incluzând un sindrom rigido-akinetic poate fi produs şi posttraumatic, printr-un traumatism unic sau prin traumatisme mici şi repetate (encefalopatia boxerilor), ca şi prin anoxie cerebrală severă în urma unui stop cardiac sau prin intoxicaţie cu monoxid de carbon. Ocazional, calcificările ganglionilor bazali se pot asocia cu parkinsonism (a se vedea mai jos).

Diagnosticul de boală Parkinson rămâne atunci când sindromul apare la vârstă medie sau avansată, când nu există alte semne de afectare neurologică şi în absenţa antecedentelor encefalitice sau medicamentoase specifice.

Hemiparkinsonismul poate fi confundat cu hemipareza, dar în aceasta din urmă reflexele osteotendinoase sunt exagerate, reflexele cutanate abdominale absente şi reflexul cutanat plantar în extensie de partea afectată. Foarte rar, adevăratul hemiparkinsonism poate fi datorat unei tumori cerebrale sau altei leziuni cerebrale focale din emisfera contralaterală.

Tremorul esenţial benign este adesea confundat cu boala Parkinson. Totuşi, în aceste cazuri, adesea ereditare, tremorul este postural, iar celelalte semne ale parkinsonismului (akinezia şi rigiditatea) sunt absente. Pe de altă parte, tremorul postural al mâinilor întinse poate fi simptomul iniţial sau unic al bolii Parkinson, iar diagnosticul diferenţial este greu de tranşat în aceste cazuri. În general, în următorul an, aceşti pacienţi vor dezvolta şi alte semne ale bolii Parkinson.

Depresia poate pune probleme de diagnostic. Pacienţii cu tulburări psihomotorii marcate datorate unei depresii severe seamănă la prima vedere cu parkinsonienii, mai ales prin faciesul trist, inexpresiv, postura încovoiată şi imobilitate. Invers, mulţi pacienţi cu boala Parkinson la debut sunt consideraţi ca pacienţi psihici (depresivi), ei chiar având un grad de depresie.

În fine, unii pacienţi cu boală Parkinson se pot prezenta cu stare generală proastă, fatigabilitate, nelinişte motorie, dificultăţi de somn, acuze senzitive bizare sau neurastenie nespecifică. La aceştia diagnosticul poate fi foarte dificil, dacă la interogatoriul bolnavului nu se remarcă faciesul fijat, postura în flexie şi mersul cu paşi mici, fără mişcări asociate ale braţelor.

Tratament

Tratamentul bolii Parkinson este medicamentos, fizioterapic şi uneori chirurgical.

Tratamentul medicamentos

Până în 1967, când s-a introdus levodopa administrată oral, tratamentul se rezuma la anticolinergice şi chirurgie stereotaxică. Acum, levodopa este cea mai bună terapie disponibilă, iar chirurgia stereotaxică este rar indicată. În creier, levodopa este convertită la dopamină cu ajutorul dopadecarboxilazei, restabilind nivelul acţiunii dopaminergice din striat. Dintr-o doză orală de levodopa, mai puţin de 5% ajunge la creier; restul este metabolizat de către dopadecarboxilaza din peretele intestinal, ficat, rinichi şi capilarele cerebrale. Decarboxilarea periferică poate fi blocată prin asocierea unui inhibitor selectiv extracerebral al decarboxilazei, cum sunt carbidopa sau benserazida, care nu pătrund în creier. Levodopa asociată cu carbidopa (Sinemet®) sau cu benserazidă (Madopar®) constituie acum tratamentul de elecţie în cazurile cu indicaţie de levodopa. Aceste terapii combinate necesită doze mai mici de levodopa, ducând la un răspuns terapeutic mai prompt şi cu mai puţine reacţii adverse, datorate formării de metaboliţi ai levodopa, la nivel extracerebral. Efectele adverse constau în greaţă şi vărsături, aritmii cardiace, hipotensiune posturală; pentru tratamentele combinate amintite mai sus, principalele reacţii adverse sunt diskineziile şi tulburările psihice. Ele sunt dependente de doză şi se remit la reducerea dozelor.

Tratamentul iniţial

Administrarea de Sinemet® sau Madopar®, care par similare ca eficacitate şi reacţii adverse, nu influenţează procesul patologic sau cauza bolii Parkinson; ele reprezintă un tratament de substituţie adresat deficienţei de dopamină striatală. Ele nu trebuie neapărat prescrise oricărui pacient diagnosticat. Tratamentul, cu Sinemet sau cu Madopar, este indicat în cazurile de disfuncţionalitate severă sau în cele care nu răspund la terapii simple. În formele uşoare, inhibitorul monoaminooxidazei B numit selegilină (Eldepryl®), 5 mg de două ori pe zi, poate amâna momentul introducerii de levodopa. Selegilina împiedică efectele neurotoxice ale MPTP (a se vedea mai sus) şi scade catabolizarea dopaminei care produce stres oxidativ; ambele acţiuni se datorează inhibiţiei MAO B. De aceea, s-a sugerat că selegilina ar putea încetini ritmul de progresie al bolii Parkinson, dar nu există dovezi certe în acest sens.

Ca tratament iniţial se poate folosi un anticolinergic ca benzhexolul, 2 sau 5 mg /tb , sau orfenadrina, tablete de 50 mg, administrate de trei până la opt ori pe zi. Anticolinergicele produc blocajul parasimpaticului periferic, cu uscăciune a gurii, înceţoşarea vederii şi constipaţie. Ele pot, de asemenea, să agraveze un glaucom sau o retenţie urinară, ori pot declanşa stări confuzionale, astfel încât la vârstnici trebuie în general evitate. La început se folosesc doze mici, care se cresc progresiv. Alternativa pentru formele uşoare o reprezintă amantadina hidroclorică, 100 mg de două-trei ori pe zi. Amantadina, introdusă în terapeutică pentru efectul antiviral, are efecte antiparkinsoniene ceva mai puternice decât anticolinergicele, dar mai slabe decât levodopa. Are mai puţine efecte adverse, constând mai ales în edeme maleolare, erupţii cutanate şi livedo reticularis. În doze mari poate să dea stări confuzionale sau convulsii.

Când gradul de invaliditate este mai avansat se va administra Sinemet® sau Madopar® , începând cu doze mici crescute treptat în câteva săptămâni până la maximul tolerat sau până la obţinerea efectelor terapeutice. Aceste preparate combinate dau mai rar greaţă şi vărsături ca reacţii adverse, în comparaţie cu levodopa simplă şi, dacă ele totuşi apar, pot fi contracarate prin administrarea medicamentului după mese şi asocierea unui antiemetic (domperidona). De obicei, efectele adverse care impun limitarea dozelor sunt însă diskineziile şi tulburările mentale, care în principiu trebuie evitate. Doza iniţială obişnuită este pentru Sinemet® (1 tabletă de Sinemet-275 conţine 250 mg levodopa şi 25 mg de carbidopa) de jumătate de tabletă de două sau trei ori pe zi. Doza optimă medie este de 3–4 tablete pe zi. Bătrânii sunt deosebit de sensibili la levodopa, pentru aceştia putând fi folosit preparatul Sinemet-110 (conţine 100 mg de levodopa şi 10 mg carbidopa). Sinemet-plus (cu 100 mg levodopa şi 25 mg carbidopa) a fost introdus pentru a furniza o cantitate suficientă de carbidopa la cei cu doze mici de levodopa. Pentru Madopar® doza iniţială este o capsulă de Madopar-125 (100 mg de levodopa şi 25 mg benserazidă) de două sau trei ori pe zi. Doza optimă este în medie de 2–4 capsule de Madopar-250 (200 mg de levodopa, 50 mg de benserazidă) pe zi. Doza maximă pentru Sinemet-275 este de 6–8 tablete pe zi, iar pentru Madopar 250 de 5–8 tablete pe zi, dar unii pacienţi necesită chiar doze mai mari. Alte preparate sunt Sinemet LS® (conţinând 50 de mg levodopa şi 12,5 mg carbidopa) şi Madopar-62,5 (50 mg levodopa şi 12,5 mg benserazidă) care sunt utile la pacienţii hipersensibili la dopamină. Au fost introduse şi preparate cu acţiune prelungită şi eliberare controlată (Sinemet CR, Madopar CR).

Întreţinere

Răspunsul la tratamentul cu levodopa este de obicei evident. La cei la care acest răspuns nu este satisfăcător se pot asocia un anticolinergic şi amantadină, ducând la ameliorarea răspunsului.

Dintre pacienţii care răspund la tratament, aproximativ 2/3 vor prezenta o scădere a efectului terapeutic în 2 până la 5 ani de tratament (fig. 10.5). Pacienţii a căror situaţie se agravează în timpul tratamentului de lungă durată cu levodopa pot prezenta două tipuri de probleme. Unii remarcă reapariţia progresivă a tulburărilor parkinsoniene, în special akinezia şi instabilitatea posturală cu fenomene de "îngheţare" şi căderi. Aceşti pacienţi sunt vârstnici şi asociază frecvent semne de demenţă. Această pierdere treptată a beneficiului terapeutic este greu de contracarat. Creşterea în continuare a dozei de levodopa poate produce stări confuzionale, fără să adauge ceva la efectele terapeutice. La câţiva dintre aceşti pacienţi controlul terapeutic poate fi obţinut prin înlocuirea levodopei cu un agonist dopaminergic direct cum este bromocriptina (a se vedea mai jos), dar aceste droguri dau frecvent tulburări mentale ca reacţii adverse.

Unii pacienţi cu boală Parkinson pot suferi agravări bruşte în contextul unei infecţii intercurente, în special de căi urinare, care sunt frecvente, sau al unei intervenţii chirurgicale, care trebuie evitată dacă nu este absolut necesară. Se produce o recădere dramatică şi poate dura câteva săptămâni sau luni până când se vor obţine din nou efectul terapeutic şi mobilitatea de dinainte.

Alți pacienți sub tratament prelungit cu levodopa, în special cei mai tineri, prezintă fluctuații ale mobilității în cursul zilei, asociate cu diskinezii medicamentoase. Aceste fluctuații apar inițial ca fenomene "end-of-dose" (wearing-off effect). La începutul terapiei, efectul unei doze de levodopa ține în jur de 4 ore. Cu trecerea anilor, durata de acțiune a unei doze scade la 1–2 ore. Cu regimul obișnuit de administrare, de trei sau patru doze pe zi, aceasta înseamnă că înaintea dozei următoare pacientul prezintă o revenire a disfuncționalității, în special a imobilității. În acest stadiu, soluția este fracționarea dozelor, administrate acum la intervale mai mici, uneori de numai două ore, sau mai bine, folosirea preparatelor retard, cu eliberare controlată (Sinemet CR, Madopar CR).

Din nefericire, mulți pacienți care prezintă fenomene de "end- of- dose" nu pot fi controlați adecvat nici prin aceste ajustări ale dozelor sau dezvoltă alte tipuri de fluctuații ale răspunsului. De obicei, diskineziile induse de levodopa se agravează fie în momentul de concentrație maximă a levodopei, fie bifazic, înainte și la sfârșitul acțiunii fiecărei doze. În plus, aceste treceri de la mobilitate excesivă cu diskinezii, la imobilitate cu accentuarea uneori și a tremorului și rigidității, devin din ce în ce mai frecvente și mai abrupte, de unde și descrierea acestor tulburări ca fenomene de "on-off", prin asemănarea cu închiderea-deschiderea unui comutator. Aceste fluctuații devin tot mai imprevizibile și variabile și nu mai pot fi corelate cu momentele administrării dozelor, astfel încât pacientul trece brusc și neașteptat de la mobilitate la imobilitate, de mai multe ori în cursul zilei (treceri cunoscute și sub denumirea de "yo-yo", după cunoscuta jucărie a copiilor).

Atitudinea în fața fenomenelor de „on-off", care de obicei apar la pacienți mai tineri, cu intelect prezervat, este foarte dificilă. Se va încerca găsirea unor intervale de administrare optime, apoi se va încerca asocierea unui agonist dopaminergic ca bromocriptina (Parlodel®). Acest preparat este folosit frecvent în endocrinologie, dar pentru tratamentul bolii Parkinson sunt necesare doze mult mai mari. Bromocriptina are o eficacitate terapeutică asemănătoare cu a levodopei și are efecte adverse asemănătoare, tulburările psihice fiind mai frecvente, dar este mult mai scumpă. Ea rămâne "de rezervă" pentru pacienții cu fenomene "on-off". Se introduce sub forma unei doze de 2,5 mg seara și este treptat crescută cu trepte de 2,5 mg, până la doze de 20–40 mg pe zi, administrate în trei sau patru prize. Concomitent, dozele de levodopa trebuie reduse. Alți noi agoniști ai dopamidei sunt lisuridul și pergolidul (Celance®), care acționează ca și bromocriptina direct pe receptorii dopaminergici și care au efecte secundare similare. Unii consideră că aceste substanțe sunt preferabile levodopei atunci când disabilitatea pacientului impune terapie de substituție dopaminergică. Totuși, la unii pacienți, beneficiul terapeutic nu poate fi obținut numai prin administrarea de agoniști dopaminergici direcți. O altă strategie care promite să reducă riscurile terapiei pe termen lung cu levodopa este asocierea de la început a unor doze mici de levodopa cu un agonist dopaminergic direct.

Din păcate, unii pacienți cu fenomene severe de "on-off", apărute în tratamentul cronic cu levodopa, devin în cele din urmă rezistenți la orice formă de tratament convențional. Acești pacienți pot beneficia de injecții cu apomorfină pentru a fi scoși din perioadele "off" severe, sau de infuzie subcutanată continuă de apomorfină pentru menținerea mobilității. O altă metodă terapeutică este implantarea stereotaxică de substanță neagră fetală în striat, metodă aflată în stadiul experimental.

Tratamentul chirurgical

În anii 1950 și la începutul anilor '60, chirurgia stereotaxică era folosită pe scară largă în tratarea bolii Parkinson. Inițial, ținta intervențiilor a fost *globus pallidus*, dar, ulterior, s-a constatat că era preferabil nucleul talamic ventrolateral. Producerea unei mici leziuni (mecanic, electric sau termic) la acest nivel (talamotomie stereotaxică) putea aboli rigiditatea și tremorul din membrele contralaterale dar, din păcate, nu influența akinezia, foarte invalidantă și nici instabilitatea posturală. Ulterior, acestea au răspuns la levodopa, cel puțin la început, astfel încât la începutul anilor '70 în cele mai multe centre intervențiile stereotaxice se practicau rar sau deloc. Astăzi, metoda chirurgicală este rezervată celor câteva cazuri de boală Parkinson precoce, cu tremor sever, rezistent la tratamentul medicamentos și care este invalidant, împiedicând activitatea pacientului. S-au dezvoltat însă noi tehnici chirurgicale ca electrostimularea talamică continuă, cronică.

Terapia fizică

Boala Parkinson produce un spectru larg de disfuncții locomotorii, care pot fi ameliorate prin mijloace potrivite. O examinare inițială făcută de un fizioterapeut va identifica problemele fiecărui pacient în parte. Acesta poate fi antrenat pentru a putea mânca, pentru a se spăla, îmbrăca și pentru a se deplasa. Antrenamentul intensiv poate ameliora echilibrul și poate restabili mersul în bune condiții, iar apoi fizioterapeutul va trebui să învețe pacientul o serie de exerciții simple pentru acasă. Alegerea pantofilor (în care piciorul să intre ușor, cu tălpi netede, nu de cauciuc), înlocuirea fermoarelor cu "arici" la obiectele de îmbrăcăminte, alegerea tacâmurilor sunt importante. O vizită la domiciliu poate evalua nevoia unor mânere plasate în baie sau lavabou, înălțarea scaunului de la toaletă, îndepărtarea pragurilor de la uși, procurarea de scaune sau fotolii mai înalte (pacientul parkinsonian având uneori dificultăți la ridicarea de pe un fotoliu jos sau de pe sofa), înlocuirea covoarelor nefixate care alunecă și folosirea unor mochete. Bastonul și alte mijloace de "asistare" a mersului nu sunt prea utile pentru parkinsonieni, dar ele pot fi încercate. Fizioterapia intensivă nu este necesară, dar măsurile acestea trebuie reajustate atunci când se schimbă circumstanțele sau gradul de invaliditate. La cei cu dificultăți de comunicare, consultarea unui specialist logoped poate fi foarte utilă.

Tratamentul unor probleme specifice

Tratamentul unui parkinsonian ridică probleme deosebite, cu dificultăți în luarea unor decizii.

Tulburările psihice

Stările confuzionale toxice sunt frecvente la parkinsonieni, și ele se pot datora fie unui supradozaj medicamentos, fie unei afecțiuni intercurente (o infecție febrilă). Practic, dacă o altă cauză nu este evidentă, se va presupune că există o cauză medicamentoasă, deoarece toate medicamentele folosite în tratamentul bolii Parkinson pot conduce la delir. La cei care primesc terapii asociate, prima care va fi oprită va fi amantadina, apoi se va reduce doza de anticolinergice la jumătate și, după aceea, se vor întrerupe și aceste droguri. În cele din urmă, dacă persistă starea confuzională, se vor scădea progresiv dozele de levodopa, până la limpezirea senzoriului sau până când apare agravarea imobilității. Confuzia poate persista oricum și probabil în aceste cazuri este vorba despre o demență peste care s-a suprapus o stare confuzională toxică; bolnavul va fi investigat complet în această privință.

Comportamentul psihotic, tulburând liniștea domestică sau din salon, este frecvent la acești pacienți. Neurolepticele obișnuite

este preferabil să fie evitate la parkinsonieni, ele antagonizând acţiunea dopaminei, dar uneori folosirea lor se impune. De fapt, pacientul agitat peste măsură poate fi calmat cu o doză adecvată de tioridazin (Melleril) sau alt neuroleptic, fără o deteriorare a mobilităţii sale. Aceste droguri pot fi utile şi pentru sedarea nocturnă a celor cu inversiune a ritmului somn-veghe.

La parkinsonieni depresia este foarte frecventă şi adesea necesită tratament. Inhibitoarele de monoaminooxidază sunt contraindicate, căci ele interacţionează cu levodopa şi pot produce hipertensiune severă. Antidepresivele triciclice însă, ca amitriptilina (Tryptizol®), pot fi administrate în mod uzual, iar proprietăţile lor anticolinergice pot adăuga un mic efect antiparkinsonian. O doză mare de antidepresiv sedativ administrată seara – de exemplu 50–150 mg de amitriptilină – poate fi un foarte bun somnifer, mai bun uneori decât hipnoticele benzodiazepinice la parkinsonieni. Antidepresivele de generaţie mai nouă, cu efect sedativ mai redus şi cu efect anticolinergic periferic mai scăzut, pot fi de asemenea folosite. Dacă depresia severă nu răspunde la un tratament antidepresiv medicamentos corect, se poate recurge fără teamă la electroşocuri. Terapia electroconvulsivă poate chiar induce o ameliorare considerabilă, dar tranzitorie a simptomelor parkinsoniene.

Terapia cu levodopa se poate asocia cu apariţia unor tulburări psihiatrice foarte variate. Exagerarea libidoului şi actele de bravadă sunt mai mult o exagerare a presei, dar uneori levodopa poate demasca un comportament sexual deviant latent; aceste tendinţe dispar la reducerea dozei. În mod similar pot să apară manifestări maniacale, tot reversibile. Foarte particulare şi tot reversibile sunt halucinozele vizuale, în condiţiile prezervării conştienţei, a gândirii şi perspicacităţii. În general, toate aceste tulburări se remit la reducerea dozelor de levodopa.

Afecţiunile somatice intercurente

Pacienţii cu boală Parkinson sunt vârstnici care pot fi atinşi şi de alte boli, ridicând o serie de probleme.

Mobilitatea unui pacient cu boală Parkinson poate să se reducă dramatic la apariţia unei gripe, infecţii respiratorii sau urinare. De aceea, orice deteriorare bruscă, neexplicată a stării acestor pacienţi impune căutarea insistentă a unei boli infecţioase. Tratamentul de substituţie cu levodopa va fi continuat, la nevoie administrat pe sondă nazogastrică. Oprirea tratamentului cu levodopa ar duce la o pierdere severă de mobilitate, cu restricţie respiratorie şi risc de tromboze venoase profunde.

Multe din simptomele ce pot anunţa asocierea altei boli sunt deja prezente la parkinsonieni. Constipaţia, de exemplu, este obişnuită; ea se datorează imobilităţii, restricţiilor în alimentaţie, neglijării hidratării şi tratamentului anticolinergic. Totuşi, o schimbare accentuată a tranzitului intestinal trebuie investigată după schemele obişnuite. Tulburările micţionale cu întreruperi ale micţiunii, polakiurie şi micţiuni imperioase pot aparţine bolii Parkinson însăşi, dar pot fi realizate şi printr-o infecţie, hipertrofie de prostată sau prolaps vezical. În general, este preferabil ca aceste simptome să fie investigate adecvat şi să nu fie atribuite automat bolii Parkinson, deşi până la urmă se poate descoperi că aceasta este totuşi cauza. Îndeosebi scăderea ponderală trebuie investigată, deşi ea poate fi apanajul unei forme rapid progresive de boală Parkinson.

Infarctul miocardic recent pune probleme de terapie la un pacient parkinsonian deoarece levodopa poate induce aritmii, în special prin metaboliţii săi vasoactivi. Combinarea levodopei cu un inhibitor selectiv extracerebral de decarboxilază (ca în preparatele Sinemet şi Madopar) evită într-o oarecare măsură acest lucru, deoarece împiedică metabolizarea extracerebrală a levodopei. Totuşi, în primele luni după un infarct miocardic, nu este recomandabilă iniţierea tratamentului cu levodopa, mai ales că ameliorarea mobilităţii poate invita la un efort fizic exagerat. La pacienţii aflaţi deja sub tratament, levodopa în forma combinată poate fi continuată, dar dozele pot fi reduse în perioadele de repaus la pat.

Şi alte simptome care apar relativ frecvent în boala Parkinson merită menţionate. Edemele maleolare prin imobilitate (sau prin amantadină) nu sunt, de obicei, foarte importante. Hipotensiunea posturală, uneori exacerbată medicamentos, rareori este simptomatică şi nu trebuie tratată decât dacă simptomele apar. Seboreea poate fi severă, cu mătreaţă şi dermatite, ca şi conjunctivite care se pot complica cu ulceraţii şi cruste ale pleoapelor şi pot necesita tratament local. Salivaţia poate deveni foarte neplăcută. Anticolinergicele pot fi utile în aceste cazuri, iar ameliorarea deglutiţiei prin levodopa poate preveni apariţia acestei probleme.

Interacţiuni medicamentoase

Pacienţii cu boală Parkinson necesită frecvent şi alte medicamente, pentru controlul altor afecţiuni. Medicamentele antiparkinsoniene nu interacţionează cu: anticoagulante, antidepresive triciclice, digoxin, diuretice, trinitriţi, propranolol, antiaritmice, antibiotice, tiroxină, hipoglicemiante.

Controlul diabetului nu este de obicei modificat. Tratamentul hipotensor cu α-metildopa (Aldomet®) accentuează reacţiile adverse produse de levodopa, deoarece α-metildopa inhibă dopadecarboxilaza. Propranololul (Inderal®) sau alte β–blocante sunt probabil droguri de elecţie pentru tratamentul hipertensiunii la aceşti bolnavi, căci pot atenua uşor şi tremorul parkinsonian.

Levodopa nu se va administra niciodată împreună cu un inhibitor de monoaminooxidază de tip A, iar utilizarea concomitentă cu simpatomimeticele cu acţiune directă conţinute în bronhodilatatoare şi în unele preparate anticatar nazofaringian trebuie, de asemenea, evitate, datorită riscurilor de hipertensiune paroxistică.

Faptul că neurolepticele, toate antagonişti ai dopaminei, pot produce o agravare a bolii Parkinson şi pot contracara efectele terapeutice ale levodopei, a fost deja semnalat. Fenotiazinele, butirofenonele şi tioxantinele este mai bine să fie evitate, ca şi papaverina, inclusă în aşa-zise vasodilatatoare cerebrale şi antagonistă a dopaminei.

Piridoxina (vitamina B_6) este cofactor pentru decarboxilază astfel că ea favorizează metabolizarea levodopei simple. Multe preparate vitaminice combinate conţin piridoxină şi pot contracara efectul levodopei simple. Totuşi, piridoxina se poate asocia cu preparatele combinate de levodopa (Sinemet, Madopar).

Intervenţii chirurgicale

Pacienţii cu boală Parkinson pot avea nevoie de intervenţii chirurgicale pentru alte boli, dar nevoia aceasta trebuie pusă în balanţă cu riscurile. La unii pacienţi afecţiunea se agravează sever după anestezie şi repausul forţat la pat şi uneori nu se mai recuperează niciodată aceste pierderi. Dacă intervenţia chirurgicală este absolut necesară, se va administra levodopa până în noaptea dinaintea operaţiei, se va omite doza de dimineaţă, şi tratamentul va fi reluat imediat ce pacientul va putea să înghită din nou. La cei cu complicaţii postoperatorii, levodopa se va administra pe sondă nasogastrică sau se vor face injecţii cu apomorfină.

Alte sindroame rigido-akinetice ale adultului

Paralizia supranucleară progresivă

Definiţie

În 1964, Steele, Richardson şi Olszewski au descris un sindrom asemănător cu parkinsonismul, dar care asocia şi alte caracteristici şi anomalii de motilitate oculară cu valoare diagnostică. Afecţiunea este progresivă şi este caracterizată prin akinezie, rigiditate axială, dezechilibru postural, dizartrie, paralizie de tip supranuclear a mişcărilor voluntare verticale ale globilor oculari şi tulburări mentale, cu debut la vârsta medie sau la vârstnici.

Etiologie

Cauza paraliziei supranucleare progresive nu este cunoscută. Este o boală rară, sporadică. Bărbaţii sunt afectaţi mai frecvent decât femeile şi nu au fost descrise cazuri familiale. Debutul este de obicei situat în decadele 5-7.

Anatomopatologie

Se constată o distrucţie neuronală extinsă şi glioză la nivelul trunchiului cerebral, interesând mai ales *globus pallidus*, *substantia nigra*, subtalamusul, nucleul roşu, tectumul şi substanţa cenuşie periapeductală, ca şi nucleul dinţat. Celulele afectate conţin degenerescenţe neurofibrilare. Cortexul cerebral nu este afectat şi la aceste cazuri nu s-au observat plăci senile.

Simptome

Boala debutează cel mai frecvent prin tulburări de echilibru şi tulburări vizuale. Acestea din urmă constau în dificultăţi la citit sau la coborîrea scărilor, ambele situaţii necesitând privirea voluntară în jos, iar boala afectează în mod caracteristic mişcările de verticalitate ale globilor oculari. Pacientul nu poate privi voluntar în sus sau în jos, nici să urmărească mişcarea în plan vertical a unui obiect (fig. 10.6). Se pot realiza însă mişcări oculare verticale complete în mod reflex prin modificarea rapidă a posturii capului (manevra "ochilor de păpuşă"). Şi privirea orizontală poate fi afectată în mod similar, de obicei însă mai târziu decât cea verticală. Semnul cel mai precoce de tulburare a oculomotilităţii este fragmentarea excursiilor continue, line ale globilor oculari (în mişcările voluntare) cu apariţia unor mişcări sacadate. Tulburările marcate şi precoce ale privirii verticale sunt însoţite de o distonie în extensie a cefei şi o expresie de fixare intensă a privirii. Pacientul priveşte în jur mişcând mai curând capul decât globii oculari.

Tulburările de echilibru şi căderile inexplicabile sunt o acuză frecventă la debut. În acest stadiu pacientul prezintă rigiditatea axială caracteristică a gâtului, trunchiului şi musculaturii proximale a membrelor şi o sărăcie a mişcărilor, în special ale corpului în ansamblu. Vorbirea este dizartrică, ca în paralizia pseudobulbară, şi poate fi afectată şi deglutiţia. Pot apărea posturi distonice şi alte mişcări involuntare, inclusiv tremor. Akinezia şi rigiditatea sunt evidente, dar forţa musculară este conservată, ca şi sensibilitatea; reflexele osteotendinoase sunt vii şi răspunsul cutanat plantar poate fi în extensie.

Funcţiile mentale sunt afectate. Pacientul poate să dea impresia unei demenţe cu dificultăţi de memorie şi scăderea altor capacităţi intelectuale. O examinare atentă va descoperi însă că memoria şi intelectul sunt de fapt mai bune decât par la prima vedere, cu condiţia ca pacientului să i se lase destul timp pentru a răspunde. Acest tip de tulburare mentală, constând în încetineală şi ineficienţă la testele adresate investigării disfuncţiilor lobilor frontali, a fost denumită "demenţă subcorticală".

Evoluţie

Evoluţia este continuu progresivă, pacientul ajungând anartric şi imobilizat la pat, cu deces în 5–7 ani.

Diagnostic

Trăsătura crucială de diagnostic este paralizia supranucleară a privirii. Există totuşi tulburări de motilitate oculară şi la pacienţi cu alte tipuri de parkinsonism. Diagnosticul de paralizie nucleară progresivă poate fi pus numai atunci când există o paralizie a privirii în jos, dar aceasta poate surveni târziu în cursul bolii şi nici această tulburare a oculomotilităţii nu este cu totul specifică bolii Steele-Richardson-Olszewski.

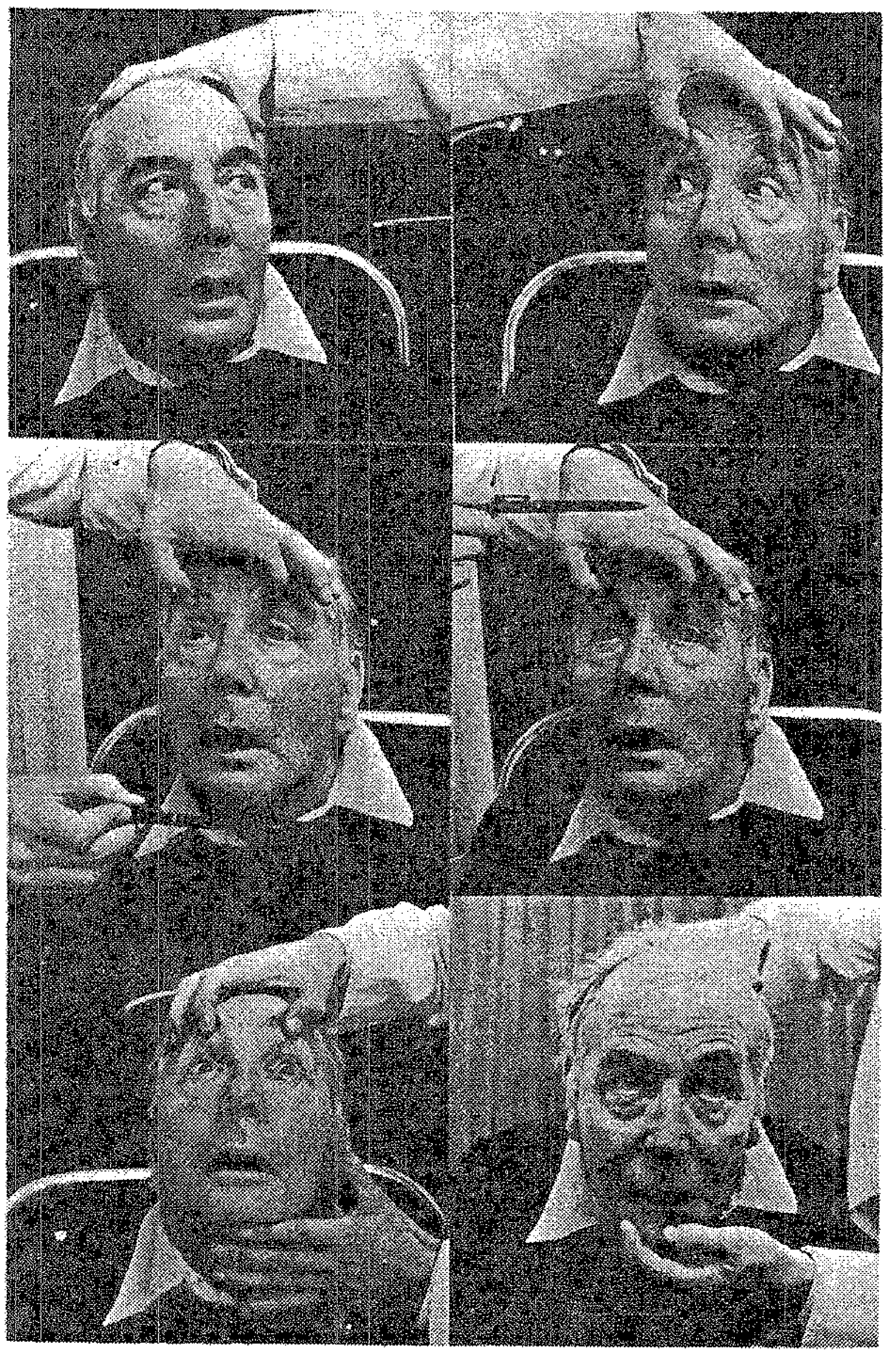


Fig. 10.6. Tulburările de motilitate oculară în paralizia supranucleară progresivă. Pacientul în vârstă de 67 de ani poate privi voluntar spre stânga sau dreapta (figurile de sus), dar nu poate privi voluntar în jos sau în sus şi nu poate urmări un obiect în mişcare verticală (figurile din mijloc). Totuşi, la extensia sau flexia pasivă a capului se obţin mişcări verticale reflexe ale globilor oculari (figurile de jos).

Tratament

Nu există un tratament eficient al acestei boli care, de obicei, nu răspunde la levodopa sau alți agoniști ai dopaminei, deși aceste medicamente merită a fi încercate. Ocazional pot fi utile amantadina și anticolinergicele.

Atrofia multisistemică (vezi și subcapitolul 3.7)

Definiție

În această categorie sunt incluse trei afecțiuni distincte: atrofia olivopontocerebeloasă, degenerescența striatonigrală și insuficiența autonomă (vegetativă).

Termenul "degenerescență olivopontocerebeloasă" a fost folosit de Thomas și Déjerine pentru un caz izolat de ataxie a vieții adulte, cu degenerescență extensivă cu predilecție pentru cortexul cerebelos, olivele inferioare și nucleii pontini. Spre deosebire de ataxia cerebeloasă familială asociată cu degenerescența olivopontocerebeloasă, descrisă anterior de Menzel în 1891, în aceste cazuri sporadice se poate asocia un sindrom rigido-akinetic parkinsonian, prin extinderea degenerescenței la striat și substanța neagră și o insuficiență vegetativă.

În 1961, Adams, van Bogaert și Van der Eeken au descris un grup de pacienți de vârstă medie cu un tablou clinic identic cu cel al bolii Parkinson, dar asociind pierderi celulare severe și glioză la nivelul striatului (mai ales în putamen) și al substanței negre. Dintre acești pacienți mulți aveau modificări de tip atrofie olivopontocerebeloasă și dezvoltau insuficiență a funcțiilor vegetative.

În 1960, Shy și Drager atrag atenția asupra unui sindrom caracterizat prin insuficiență vegetativă cu hipotensiune posturală severă și adesea cu akinezie și rigiditate. Anatomopatologic, în aceste cazuri, se constată o pierdere masivă a celulelor din nucleii intermediolaterali ai coarnelor laterale medulare; aceste celule sunt neuronii simpatici preganglionari. În plus, s-au evidențiat adesea pierdere celulară severă și glioză în regiunea olivopontocerebeloasă și striatonigrală.

Aceste trei sindroame clinice, ataxia cerebeloasă prin degenerescența olivopontocerebeloasă, parkinsonismul prin degenerescența striatonigrală și insuficiența sistemului autonom se pot întrepătrunde, realizând ceea ce Oppenheimer a numit atrofia multisistemică.

Etiologie

Cauza acestei afecțiuni, responsabilă de aproximativ 10% din cazurile de parkinsonism, este necunoscută. Aproape toate cazurile sunt sporadice. Sunt afectate ambele sexe iar debutul este de obicei la vârsta medie.

Anatomie patologică (tabelul 10.4)

Anatomie

Cea mai evidentă anomalie, recunoscută și cu ochiul liber în degenerescența olivopontocerebeloasă, este reducerea importantă de volum a punții și a pedunculilor cerebeloși mijlocii, datorită pierderii celulare a nucleilor pontini și a fibrelor transverse. La nivelul bulbului există pierderi celulare în olivele inferioare și ale fibrelor olivocerebeloase. Cortexul cerebelos este sărăcit în celule Purkinje, dar nucleii cerebeloși profunzi sunt respectați.

În degenerescența striatonigrală există glioză și pierderi marcate ale neuronilor din caudat și mai ales din putamen, ca și din substanța neagră.

În insuficiența sistemului autonom se constată pierderi neuronale în nucleul caudat, substanța neagră, locus coeruleus, olivele inferioare, celulele Purkinje, nucleul dorsal al vagului, nucleul Onuf și în coloanele intermediolaterale ale măduvei toracice, aceste ultime alterări ducând la insuficiența vegetativă.

Recent au fost descrise incluziuni specifice în celulele afectate, neuronale și gliale.

Tabelul 10.4. **Sediul leziunilor în diferite tipuri de degenerescență la nivelul ganglionilor bazali**

	Boala Parkinson	Paralizia supranucleară progresivă	Atrofia multisistemică
Cortexul cerebral	(+)	-	(+)
Striatul	(+)	(+)	+
Globul palid	(+)	++	-
Subtalamusul	(+)	++	-
Nucleii pigmentari	++	++	+
Nucleii pontini	-	(+)	+
Olivele inferioare	-	(+)	+
Celulele Purkinje	-	(+)	+
Nucleul dințat	-	++	-
Coloanele intermediolaterale	(+)	(+)	+
Ganglionii simpatici	+	?	-
Tracturile piramidale	-	+	+
Modificări celulare	Corpii Lewy	Degenerescențe neurofibrilare	Incluzii citoplasmatice gliale

++ întotdeauna sau aproape întotdeauna afectate
\+ frecvent afectate
(+) uneori afectate
\- rareori sau deloc afectate
După Oppenheimer, citat de Quinn (1994)

Biochimie

Principalele modificări biochimice constatate în atrofia multisistemică sunt: scăderea considerabilă a dopaminei din caudat și putamen, nucleul accumbens și substanța neagră (până la 5–10% din normal); scăderea marcată a noradrenalinei, mai ales în nucleul accumbens, nucleii septali, hipotalamus și locus coeruleus, (până la 10–27% din valorile normale); o scădere a decarboxilazei acidului glutamic, generalizată în cortexul cerebral, trunchi și cerebel (până la 1–48% din normal); o scădere difuză similară a acetilcolintransferazei în majoritatea zonelor cerebrale examinate (până la 10–47% din normal). Modificările concentrației de dopamină și noradrenalină reflectă degenerarea substanței negre și a *locus coeruleus*, dar modificările decarboxilazei acidului glutamic sunt probabil expresia distrucției celulare anoxice prelungite. Scăderea acetilcolintransferazei reflectă pierderea masivă a neuronilor colinergici.

Tabloul clinic

Degenerescența olivopontocerebeloasă se prezintă ca o ataxie cerebeloasă progresivă a mersului și a membrelor superioare însoțită de dizartrie și adesea de nistagmus. În plus, mai pot apărea semne piramidale, akinezie și rigiditate.

Degenerescența striatonigrală se prezintă ca un sindrom parkinsonian clinic inseparabil de cel al bolii Parkinson, dar atrofia cerebeloasă poate fi evidentă la CT scan sau RMN.

Insuficiența vegetativă se manifestă prin hipotensiune posturală (ortostatică), incontinență urinară, pierderea sudorației, impotență sexuală, akinezie și rigiditate, uneori cu tremor și dizartrie severă. Stridorul respirator sever și apneea în somn se pot de asemenea asocia.

Cu timpul și odată cu evoluția bolii, pacienții devin sever invalidați printr-un sindrom rigido-akinetic cu marcate tulburări posturale, hipotensiune ortostatică severă și incontinență urinară. Intelectul este de obicei conservat. Decesul survine în aproximativ 10 ani.

Aspectele clinice ale insuficienței vegetative sunt descrise detaliat în subcapitolul 3.7.

Diagnostic

Atrofia sistemică multiplă poate fi confundată cu orice altă cauză de sindrom cerebelos progresiv, incluzând tumorile cerebeloase, alte degenerescențe spinocerebeloase, scleroza multiplă, ataxia cerebeloasă asociată cu mixedemul cu neoplasme la distanță sau cu alcoolismul.

Degenerescența striatonigrală este de obicei diagnosticată în mod eronat ca boală Parkinson, dar nu răspunde la tratament.

Hipotensiunea ortostatică se poate datora unor medicamente, diabetului sau altor cauze de neuropatie vegetativă, inclusiv amiloidoza. Foarte dificilă este diferențierea între hipotensiunea ortostatică cu sindrom rigido-akinetic din atrofia multisistemică și o boală Parkinson cu degenerescență difuză cu corpi Lewy care asociază hipotensiune posturală. Celelalte aspecte ale insuficienței vegetative nu apar însă în boala Parkinson. Denervarea sfincterelor anal și uretral, datorită degenerării neuronilor din nucleul Onuf și detectabilă electromiografic apare numai în atrofia multisistemică și poate avea valoare diagnostică.

Tratament

Din păcate nu există tratament pentru atrofia multisistemică. Tulburările rigido-akinetice nu răspund la terapia de substituție cu levodopa, spre deosebire de cele din boala Parkinson. Astfel, majoritatea pacienților cu atrofie multisistemică sunt rezistenți la tratamentul cu agoniști dopaminergici sau cu anticolinergice. Amantadina poate ajuta.

Hipotensiunea posturală poate fi corijată prin ciorapi elastici, costum antigravitațional și fludrocortizon, combinat cu o poziționare ridicată a extremității cefalice în timpul somnului.

Tratamentul insuficienței vegetative este detaliat în subcapitolul 3.7.

Degenerescența corticobazală

Etiologie și anatomopatologie

Această afecțiune, care apare sporadic la vârsta medie sau înaintată, a fost identificată recent. Se caracterizează anatomopatologic prin atrofie corticală fronto-parietală, atrofii ale striatului, globului palid, în subtalamus, *substantia nigra* și alți nuclei din trunchiul cerebral. Distrucțiile celulare din aceste zone sunt însoțite de glioză, iar neuronii rămași pot fi balonizați și acromatici, similar celor din boala Pick; dar nu se observă corpi Pick sau corpi Lewy. Cauza este necunoscută.

Simptome

Debutul este insidios și evoluția este progresivă. Simptome de debut pot fi inabilitatea unui membru, de obicei superior, datorată unui amestec de akinezie, rigiditate și apraxie. Membrul afectat poate prezenta mișcări involuntare, mioclonii spontane și reflexe, distonie, tremor și tulburări senzitive. Deficitul motor se extinde apoi și la celelalte membre, echilibrul și mersul sunt alterate, vorbirea devine dizartrică și apare paralizia supranucleară a privirii. Fenomenele de eliberare frontală și semnele piramidale sunt frecvente. Intelectul și limbajul rămân intacte până în stadiile tardive ale bolii, aceasta ducând la deces după 7–10 ani. Nu se cunoaște un tratament eficace.

Anoxia cerebrală

Etiologie și anatomopatologie

Anoxia cerebrală severă, produsă prin stop cardiac, intoxicație cu monoxid de carbon sau anoxie pură pot afecta cu predilecție ganglionii bazali, ducând la necroze bilaterale în striat și *globus pallidus*. În timp ce afectarea cortexului cerebral este imediat evidentă, distrucțiile din ganglionii bazali se pot manifesta la o lună sau mai mult de la anoxie, având uneori un aspect evolutiv, din motive rămase nelămurite. Toate bolile ereditare ale copilului, care afectează nucleii bazali, pot de asemenea produce și mișcări involuntare ca spasme de torsiune și uneori coree.

Simptome

După episodul de anoxie cerebrală, pacientul își revine din coma inițială, pentru ca după câteva săptămâni să recadă într-o stare rigido-akinetică severă cu dizartrie și disfazie marcate. Membrele superioare sunt menținute caracteristic în flexie, iar cele inferioare în extensie, la toate membrele asociindu-se distonii și mișcări atetozice ale degetelor.

Boala poate evolua progresiv spre deces, dar se poate și stabiliza sau chiar ameliora, uneori fiind util tratamentul cu levodopa.

Calcificările ganglionilor bazali

La necropsia creierelor de la persoane vârstnice se observă adesea un grad moderat de calcificare a structurilor striatopalidale, mai evident în *globus pallidus*, care fuseseră asimptomatice în timpul vieții. Aceste calcificări cerebrale asimptomatice se întâlnesc la CT la 0,5% din subiecții vârstnici.

Aproximativ 20–30% din cazurile cu calcificări extinse ale ganglionilor bazali și ale altor structuri, incluzând nucleul dințat, prezintă simptome și semne neurologice ca: sindrom rigido-akinetic parkinsonian, diskinezii cu aspect coreic și uneori epilepsie, ataxie și demență.

Unii dintre pacienții cu calcificări simptomatice ale nucleilor bazali au suferit intervenții chirurgicale asupra tiroidei, alții prezintă hipoparatiroidism idiopatic sau pseudohipoparatiroidism. Alte cauze pot fi iradierea cerebrală și boala mitocondrială. Mulți dintre acești pacienți însă, inclusiv unele cazuri familiale, nu au tulburări endocrine sau metabolice evidente.

Sindroame rigido-akinetice la copil

Cauzele unui sindrom rigido-akinetic în copilărie sau adolescență diferă de cele responsabile de sindromul similar al vieții adulte (tabelul 10.5).

Mulți copii cu boală Huntington prezintă forma Westphal, adică un sindrom rigido-akinetic. Alte boli ereditare, ca boala Wilson, boala Hallervorden-Spatz, atrofia palidală progresivă, boala Pelizaeus-Merzbacher se pot, de asemenea, manifesta cu parkinsonism al copilului sau adultului tânăr, de obicei însoțit și de diskinezii-distonii sau coree precum și de tulburări cognitive.

Boala Wilson va fi descrisă amănunţit, deoarece este o afecţiune extrapiramidală (şi hepatică) tratabilă, cu debut la copil, adolescent sau adultul tânăr. Celelalte afecţiuni vor fi caracterizate pe scurt; alte afecţiuni rare ale copilăriei care se pot manifesta cu astfel de tulburări extrapiramidale, cum sunt ataxia teleangiectazică şi boala Lesch-Nyhan, sunt punctate în diagnosticul diferenţial al tulburărilor de motilitate la copil.

Tabelul 10.5. **Cauzele sindromului rigidoakinetic la copil**

Cauze ereditare	Alte cauze
Boala Wilson	Medicamente
Distonia-parkinsonism cu răspuns la levodopa	Paralizia cerebrală atetozică
Boala Hallervorden-Spatz	
Atrofia palidală progresivă	
Boala Huntington juvenilă	
Boala Pelizaeus-Merzbacher	
Ataxia teleangiectazică	
Boala Lesch-Nyhan	

Boala Wilson

Definiţie

Este o boală rară, adesea familială, progresivă a sistemului nervos central şi a ficatului, datorată unei tulburări de metabolism al cuprului ce duce la retenţie de cupru şi toxicitate. Este importantă datorită caracterului ei tratabil.

Etiologie

Boala Wilson, sau degenerescenţa hepatolenticulară, are o transmitere autosomal recesivă. Gena responsabilă pentru boala Wilson se află pe cromozomul 13. Homozigoţii dezvoltă boala, în timp ce heterozigoţii sunt asimptomatici. Un defect primar ar putea fi deficitul congenital al proteinei plasmatice transportoare a cuprului, ceruloplasmina, dar aceasta nu pare a fi anomalia critică. O mică parte dintre bolnavi (în jur de 5%) au concentraţii normale ale ceruloplasminei plasmatice, în timp ce unii heterozigoţi asimptomatici (10–20%) au niveluri scăzute. În mod normal, ceruloplasmina leagă 98% din cuprul prezent în ser. Eliminarea biliară defectuoasă, în condiţiile unei absorbţii normale a cuprului, este probabil defectul esenţial.

Deficienţa de ceruloplasmă este asociată cu scăderea concentraţiei serice a cuprului, cu depunerea excesivă a acestuia în creier, cornee, ficat şi rinichi şi cu excreţia crescută a cuprului în urină. Depunerea de cupru produce leziuni neuronale la nivelul creierului, ca şi leziuni hepatice şi renale.

Anatomopatologie

La nivelul cerebral sunt afectate cu predilecţie *globus pallidus* şi putamenul (împreună denumiţi nucleul lenticular, de unde şi numele de degenerescenţă hepatolenticulară), dar leziuni se produc şi în cortexul cerebral şi în alte structuri ale ganglionilor bazali. Ficatul prezintă ciroză portală.

Simptomatologie

Bolnavii cu boala Wilson se prezintă la neurolog pentru tulburări de comportament, sindrom rigido-akinetic şi diskinezii variate, sau la internist (hepatolog) cu hepatită sau ciroză şi complicaţiile acestora. Debutul este, de obicei, situat în copilărie sau adolescenţă, dar uneori poate fi tardiv, chiar în decada a cincea. Primele simptome sunt adesea de ordin psihiatric, cu tulburări de comportament, alterări ale personalităţii sau tulburări psihotice patente. Fenomenele neurologice iniţiale includ tremorul, de orice tip, dizartria şi scurgerea salivei pe obraz (fig. 10.7), coreea, distonie spasmodică sau posturală, akinezie şi rigiditate. În lipsa tratamentului, progresia este inevitabilă, cu demenţă, dizartrie şi disfagie severă, accentuarea akineziei, rigidităţii şi distoniei, ducând la contracturi şi imobilizare. Văzul, auzul şi sensibilitatea nu sunt afectate, iar reflexele osteotendinoase şi plantare sunt de obicei normale. Convulsiile apar rareori.

Inelul Kayser-Fleischer corneean poate fi văzut cu ochiul liber uneori; el este întotdeauna prezent în cazurile cu simptome neurologice dacă este căutat cu lampa cu fantă. Constă într-un inel brun-verzui la marginea corneei, apărut prin depunerea cuprului în membrana Descemet. O cataractă "în floarea soarelui", prin depunerea de cupru la nivelul cristalinului, poate fi uneori observată. Depunerea de cupru la nivelul patului unghial poate realiza aspectul de lunule albastre. Depunerea de cupru la nivel renal produce proteinurie selectivă şi aminoacidurie.

Semnele clinice ale bolii hepatice pot apărea înaintea simptomelor şi semnelor neurologice. La pacienţii cu tulburări neurologice, uneori nu există semne clinice evidente de boală hepatică, dar există antecedente de hepatită sau icter şi investigaţiile pot pune în evidenţă alterările hepatice. Se poate ajunge la comă hepatică şi hemoragii gastrointestinale prin ruptura varicelor esofagiene. Fără tratament, boala este, de obicei, fatală în 5–14 ani de la debut.

Investigaţii

La orice copil sau adult tânăr cu diskinezii, sindrom rigido-akinetic sau cu boală hepatică neexplicată, se vor efectua investigaţii de excludere a bolii Wilson. Pentru orice caz depistat, se va face screeningul rudelor apropiate care să permită tratamentul precoce, înaintea apariţiei semnelor neurologice sau hepatice.

Se vor căuta anomaliile funcţiilor hepatice şi aminoaciduria, şi se va examina corneea la lampa cu fantă. Cuprul seric este de obicei scăzut (<12 μmol/l sau 90 μg/100 ml) iar ceruloplasmina serică este scăzută (<0,2 μmol/l sau 20 μg/100 ml) sau chiar absentă. Excreţia urinară a cuprului este crescută (0,2 g/24 h), dar şi alte boli hepatice pot creşte cupruria şi orice afecţiune care produce proteinurie poate creşte şi cupruria. La unii pacienţi aceste investigaţii pot fi normale, dar la biopsia hepatică se constată creşterea conţinutului de cupru, de obicei peste 250 μg/g de ţesut uscat (normal <55 μg/g). Studiile metabolismului cuprului cu izotopi radioactivi pot fi utile în unele cazuri cu dificultăţi de diagnostic. Oricum, pentru cazurile neurologice, absenţa inelului Kayser-Fleischer la lampa cu fantă şi conţinutul normal în cupru la biopsia hepatică exclud diagnosticul. CT şi RMN cerebrale arată atrofia cerebrală şi modificări degenerative ale nucleilor bazali.

Tratament

Penicilamina (dimetilcisteina) a scos din uz BAL (dimercaprolul) şi EDTA calcic (acidul etilendiamintetraacetic, versene) şi constituie tratamentul de elecţie, care chelează şi elimină excesul de cupru din organism. Se va administra D-Penicilamină în doze de 1–1,5 g/zi pentru toată viaţa. Întreruperea tratamentului determină recidiva bolii. Se începe tratamentul cu o doză mică, apoi doza se creşte progresiv până când probele biochimice indică o balanţă adecvată, negativă a cuprului.

Penicilamina poate produce rash, proteinurie, depresie medulară și în aceste cazuri tratamentul alternativ este cu trietilentetraamin (trientene). Suplimentarea dietei cu sulfit de potasiu și zinc inhibă absorbția cuprului și constituie un tratament adjuvant util; se va recomanda o dietă săracă în cupru. Pacienții cu tulburări neurologice pot prezenta o agravare la inițierea tratamentului și ameliorarea poate începe tardiv după mai multe luni. Totuși, când tratamentul este început devreme, boala poate fi complet controlată și pacientul poate redeveni normal fizic și mental.

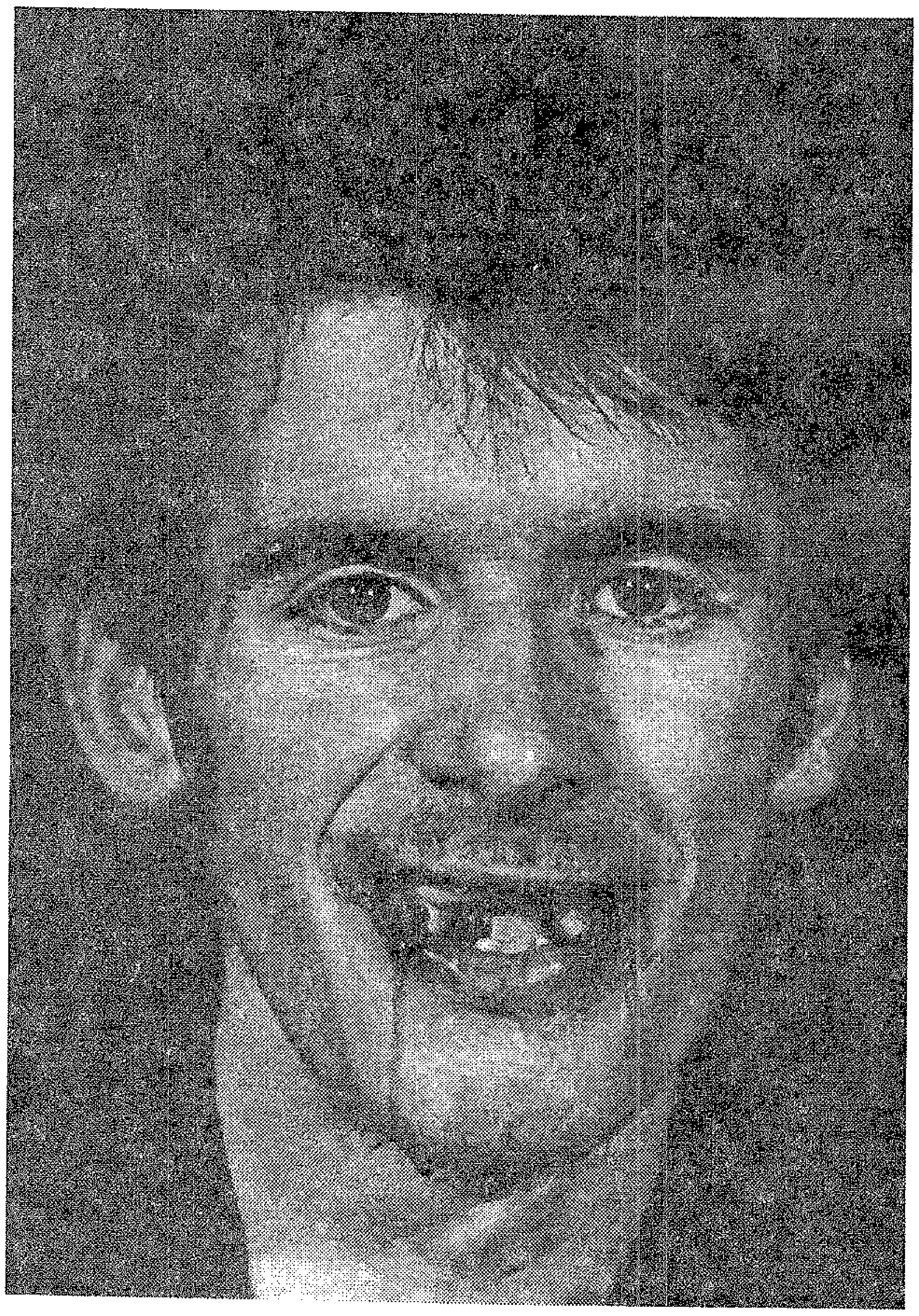


Fig. 10.7. Faciesul unui bărbat cu boală Wilson severă, realizând o paralizie pseudobulbară cu dizartrie și disfagie severă și un sindrom rigidoakinetic generalizat. La periferia corneei, în special în dreapta, se observă un inel Kayser- Fleischer.

Boala Hallervorden-Spatz

În 1922, Hallervorden și Spatz au descris o afecțiune foarte rară, adesea familială, în care au loc depozitări de pigmenți ferici în special în *globus pallidus* și zona reticulată a substanței negre. În aceste arii se găsesc formațiuni sferoid-ovalare conținând probabil mucoproteine, considerate a fi produse prin degenerări axonale.

Istoricul familial este obținut la mai puțin de un sfert dintre cazuri, de obicei fiind afectați mai mulți frați (și nu părinți și copii), ceea ce sugerează transmiterea autosomal recesivă. Modificări distrofice neuroaxonale similare pot fi produse la animale prin factori exogeni, de exemplu deficiența de vitamina E.

Clinic, tabloul este de rigiditate progresivă, inițial la membrele inferioare, cu deformare caracteristică în echinovarus a piciorului (picior scobit), apoi și la membrele superioare. Mișcările distonice ale membrelor afectate apar frecvent; de asemenea, frecvent apar dizartria și demența. Boala nu răspunde la tratament și cei mai mulți dintre acești copii mor la începutul vieții adulte.

Atrofia palidală progresivă

În 1917, Ramsay Hunt a descris un sindrom foarte rar de parkinsonism progresiv cu debut în copilărie sau adolescență ("parkinsonismul juvenil"). Unul dintre acești pacienți a fost necropsiat și prezenta degenerare severă a globului palid și alte alterări ale striatului. Ulterior, au fost descrise cazuri similare, cu degenerescență variabilă de globus pallidus, nuclei subtalamici (degenerescența palidoluysiană) și căi piramidale (degenerescența palidopiramidală).

Mulți dintre pacienți au antecedente familiale sugerând transmitere ereditară, de obicei autosomal dominantă, alteori recesivă.

Clinic, boala apare la copil sau adolescent ca sindrom parkinsonian progresiv, incluzând akinezie, rigiditate și tremor de repaus, cu păstrarea intelectului și a sensibilității, dar asociind frecvent semne piramidale și uneori distonie și spasme de torsiune. Tulburările parkinsoniene pot răspunde la tratamentul cu levodopa.

Boala Pelizaeus-Merzbacher

Este o leucodistrofie demielinizantă rară, de cauză necunoscută, distinctă histologic de boala Krabbe, leucodistrofia metacromatică și adrenoleucodistrofie, cu transmisie autosomal recesivă sau legată de sex. Boala debutează caracteristic în prima decadă de viață cu demență progresivă, nistagmus grosier, ataxie și uneori atrofie optică și spasticitate, frecvent și cu convulsii. Tulburările extrapiramidale pot fi foarte accentuate, în special posturi distonice și spasme de torsiune, iar în final cu o stare rigido-akinetică. Majoritatea pacienților cu debut în copilărie mor înainte de 20 de ani, dar unele cazuri cu debut tardiv, în viața adultă, pot prezenta o evoluție mai lentă.

Ataxia teleangiectazică

Doamna Louis-Bar a descris, în 1941, o boală, aparent cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin apariția progresivă, în prima copilărie a ataxiei, cu tulburări parkinsoniene și mișcări involuntare precum coreea și spasmele de torsiune. În plus, mai erau semnalate dizartrie, nistagmus, paralizie supranucleară a privirii, apraxie oculomotorie asociate cu hipotonie și areflexie. Intelectul este conservat până în stadiile avansate ale bolii, care are o evoluție lent progresivă. Teleangiectaziile se observă pe conjunctive, pavilionul urechii, la față și la plicile membrelor, dar ele pot apărea uneori numai după vârsta de 5 ani. Acești copii sunt foarte vulnerabili la infecții, în special respiratorii, deoarece au și deficiențe imunologice, în mod caracteristic hipogamaglobulinemie cu scădere marcată sau absență a IgA.

Tabelul 10.6. **Cauzele tremorului**

Tremor de repaus
Boală Parkinson
Parkinsonism postencefalitic
Parkinsonism medicamentos
Alte boli extrapiramidale
Tremor postural
Tremor fiziologic
Tremor fiziologic exagerat, ca în:
– tireotoxicoză
– stări anxioase
– alcool
– medicamente (simpatomimetice, antidepresive, acid valproic, litiu)
– intoxicații cu metale grele (tremorul "pălărierului" din intoxicațiile cu mercur)
Boli neurologice organice, ca în:
– leziuni cerebeloase severe ("tremorul de nucleu roșu")
– boala Wilson
– neurosifilis
– neuropatii periferice
Tremorul esențial (familial) benign
Tremorul ortostatic
Tremor intențional
Afecțiuni ale trunchiului cerebral sau cerebelului, ca în:
– scleroza multiplă
– degenerescența spinocerebeloasă
– boli vasculare
– tumori

Sindromul Lesch-Nyhan

Este o afecțiune rară, părând a se transmite legat de cromozomul X (X recesiv), cu debut în primul an de viață sau în prima copilărie, cu mișcări involuntare progresive de tip coreic sau spasm de torsiune, cu retard mental, spasticitate și, caracteristic, cu tendința de automutilare. Diagnosticul se pune pe valorile crescute ale acidului uric datorită deficienței de hipoxantin-guanin fosforibozil-transferaza. Se pot produce calculi renali de urați, astfel că tratamentul cu alopurinol este justificat, deși reducerea acidului uric seric nu previne deteriorarea neurologică.

Diskineziile

Majoritatea mișcărilor involuntare pot fi încadrate într-una din aceste 5 categorii: tremor, coree, mioclonii, ticuri, distonii. Fiecare dintre aceste tipuri de diskinezii pot fi realizate de o varietate de boli. La unii pacienți, diskinezia se asociază cu alte tulburări neurologice care pot sugera afecțiunea cauzală; alteori, mișcările involuntare apar izolat și ele singure constituie boala. Aproape toate diskineziile dispar în somn, sunt agravate de anxietate și stres și ameliorate prin relaxare.

Tremorul este o mișcare ritmică (cu reprezentare grafică de tip sinusoidă) a unei părți a corpului, produsă prin contracții musculare ritmice. Cauzele mai frecvente ale tremorului sunt expuse în tabelul 10.6.

Coreea constă într-un flux continuu de mișcări neregulate, brusțe, explozive, care trec de la o porțiune a corpului la alta într-o secvență întâmplătoare. Fiecare contracție musculară este scurtă, adesea numai un fragment dintr-o mișcare normală, și imprevizibilă ca localizare și moment de apariție (fig. 10.8). Cauzele frecvente ale coreei sunt expuse în tabelul 10.7.

Tabelul 10.7. **Cauzele coreei**

Coreea Sydenham
Variante: coreea de graviditate, coreea dată de contraceptive orale
Boala Huntington
Variante: coreea senilă, coreea juvenilă, forma Westphal
Coreea ereditară benignă
Neuroacantocitoza
Coreea simptomatică
Tireotoxicoza
Lupusul sistemic eritematos
Policitemia vera
Encefalita letargică
Hipernatremia
Hipoparatiroidismul
Hematomul subdural
Coreea indusă de medicamente
Neuroleptice
Anticonvulsivante
Contraceptive orale
Alcool
Hemibalism (hemicoree)
Accidente vasculare
Tumori
Traumatisme
Post-talamotomie

Miocloniile constau în mișcări foarte rapide ale unor grupe musculare, adesea repetitive și uneori ritmice. Cauzele frecvente ale miocloniilor sunt expuse în tabelul 10.8.

Ticurile sunt aparent asemănătoare cu miocloniile, dar sunt mișcări stereotipe, repetitive care pot fi mimate voluntar și pot fi stopate printr-un efort de voință, cu creșterea stării de tensiune interioară. Ticurile simple sunt realizate de puține grupe musculare; ticurile complexe pot implica mișcări coordonate cu aspectul unor acțiuni motorii cu finalitate. Cauzele frecvente ale ticurilor sunt expuse în tabelul 10.9.

Distonia constă în spasme susținute ale contracției musculare, care distorsionează membrele și trunchiul în posturi distonice caracteristice – gâtul sucit (torticolis), flectat (antecolis) sau în extensie (retrocolis), spatele arcuit (lordoză) sau răsucit (scolioză), brațul în hiperpronație, piciorul în flexie plantară și inversie. Aceste spasme distonice apar în mod caracteristic în timpul mișcărilor voluntare (distonia de acțiune). Spasmele distonice pot fi intermitente, producând mișcări distonice, uneori ritmice, sau pot fi susținute, menținând posturi distonice fixe. Cele mai frecvente cauze ale distoniei de torsiune sunt enumerate în tabelul 10.10.

Există o confuzie în folosirea termenilor de distonie și atetoză, care sunt folosiți frecvent unul în locul celuilalt. Distonia înseamnă literal orice anomalie a tonusului muscular, dar neurologii folosesc acest termen pentru a descrie mișcări și posturi care pot fi recunoscute instantaneu ca distonice. Termenul de distonie este frecvent folosit în sintagma "distonie de torsiune" pentru a sublinia poziția "răsucită" a corpului. Mulți pacienți cu distonie de torsiune, indiferent de cauză, nu au numai posturi anormale, ci și mișcări involuntare. Ele sunt denumite distonice (spasme de torsiune) când afectează segmentele proximale (distonie axială de torsiune), sau atetozice, când afectează degetele (segmentele distale). Termenul de atetoză a fost introdus inițial pentru a descrie mișcările sinuoase, contorsionate ale degetelor, apărute după unele accidente vasculare. Ulterior, atetoza a denumit o formă de paralizie cerebrală consecutivă leziunilor cerebrale anoxice la naștere sau prin icter nuclear. Acești copii sunt flasci, prezintă întârziere în performanțele motorii și uneori dezvoltă mișcări involuntare atetozică până la vârsta de 5 ani. Acest

sindrom este cunoscut sub numele de paralizie cerebrală atetozică sau, simplu, atetoză.

Multe dintre bolile cunoscute a produce variatele diskinezii din tabelele 10.6–10.10 sunt discutate în alte capitole. Rămân de descris în acest capitol doar câteva dintre ele, în care diskinezia este tulburarea principală.

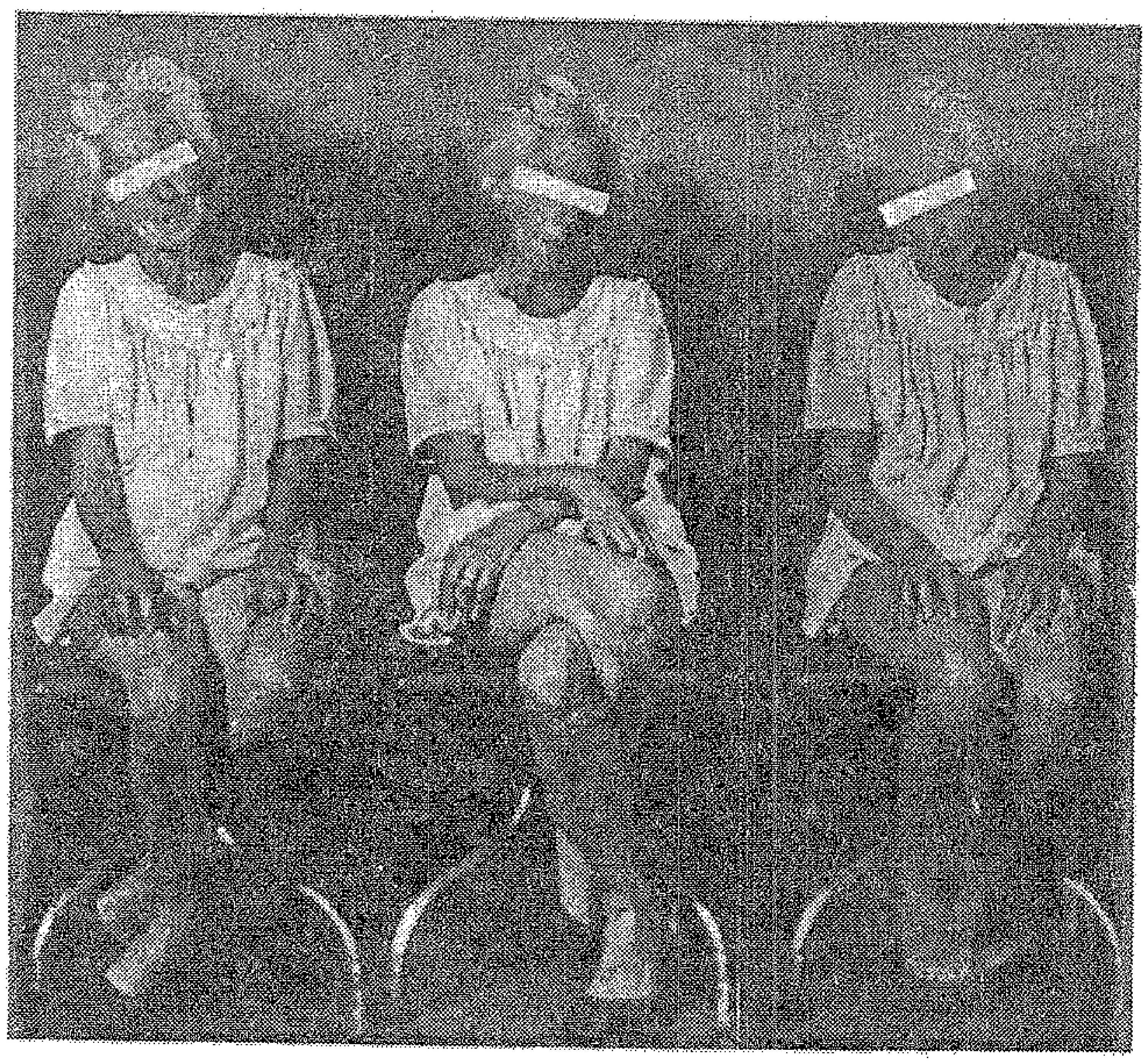


Fig. 10.8. Coree datorată policitemiei vera la o femeie de 57 de ani. În cele trei ilustrații sunt surprinse mișcările coreice fugace caracteristice.

Tremorul

Tremorul esențial (familial) benign

Definiție

Este o afecțiune caracterizată prin tremor postural al brațelor și capului, adesea transmisă ereditar autosomal dominant, care se manifestă la orice vârstă și este, de obicei, doar lent progresivă și produce invaliditate ușoară.

Etiologie

Cauza tremorului esențial benign, care poate apărea la copil, adolescent (tremor juvenil), adult tânăr sau vârstnic (tremor senil), este necunoscută. Istoricul familial se poate obține la peste jumătate din cazuri și transmiterea în aceste cazuri este autosomal dominantă.

Fiziopatologie

Nu au fost detectate anomalii biochimice sau anatomo-patologice în tremorul esențial benign, dar numai foarte puține cazuri au fost necropsiate. Boala ar putea reprezenta o instabilitate a circuitelor neuronale „feed-back" care controlează postura mâinilor, a capului și a altor segmente ale corpului. Recent, s-a evidențiat un defect în controlul cerebelos.

Orice individ prezintă un tremor fiziologic al mâinilor întinse, cu frecvența de 8–12 Hz, prin sumarea mai multor factori care concură la generarea unei oscilații cu această frecvență (fig. 10.3). Acești factori sunt:

1) tendința unităților motorii de a descărca la aproximativ 8 Hz, sub nivelul de fuziune tetanică normală a mușchiului uman (aproximativ 12 Hz);

2) frecvența normală de mișcare a brațelor întinse, care este între 8 și 12 Hz;

3) întârzierea în circuit a reflexului de întindere, care produce o oscilație de frecvență de 10 Hz

Tremorul esențial este de obicei cu o frecvență ceva mai joasă, între 5 și 8 Hz (vezi fig. 10.3). Altă caracteristică este că tremorul esențial este foarte influențat de factorii emoționali, datorită în parte activării receptorilor β-adrenargici din mușchi și poate și din sistemul nervos central. Alcoolul suprimă tremorul esențial, dar mecanismul implicat nu este cunoscut.

Simptomatologie

Tremorul este prezent la una sau la ambele mâini la menținerea unei posturi, de exemplu când se ține în mână un pahar sau o cană. Scrisul devine îmbâcsit și tremurător (a se vedea fig. 10.4). Acest tremor nu apare în repaus, dar când pacientul ține brațele întinse se observă o oscilație ritmică. În acțiune ca, de exemplu, la proba indice-nas, tremorul persistă, dar nu se accentuează pe parcursul mișcării spre țintă, spre deosebire de tremorul intențional cerebelos. Tremorul capului și al bărbiei este prezent în 50% dintre cazuri iar tremorul picioarelor la circa o treime. În ciuda tremorului, probele de coordonare sunt trecute cu bine, și nu se constată alte anomalii neurologice. Îndeosebi, nu există semne de ataxie cerebeloasă sau de parkinsonism (deși pacienții cu tremor esențial pot prezenta fenomenul de roată dințată la mobilizarea pasivă a membrelor superioare, dar aceasta nu indică neapărat boala Parkinson).

Această afecțiune mai are două caracteristici. Prima este istoricul familial (a se vedea mai sus), iar a doua – observația că alcoolul suprimă tremorul; 50 ml de băutură alcoolică pot fi suficienți pentru a "liniști mâinile". Boala este staționară sau lent progresivă la majoritatea pacienților, ducând numai la un disconfort social, dar pentru cei a căror activitate se bazează pe manualitate, de exemplu chirurgi, ceasornicari, violoniști etc., tremorul devine foarte invalidant. La o mică parte din cazuri, boala poate avea o progresie mai rapidă, astfel că pacientul nu mai poate ține ceașca sau farfuria și nu mai poate să bea sau să mănânce, iar vorbirea devine și ea tremurătoare, dizartrică.

Ocazional se pot întâlni și alte variante ale sindromului. Astfel, poate apărea un tremor izolat al capului, cu mișcări de "da-da" sau "nu-nu", cu caracter ereditar; sau poate apărea o crampă tremurătoare a scriitorului (tremor primar al scrisului). Tremorul picioarelor în poziție ortostatică, cu o frecvență de 5–8 Hz (tremor ortostatic) poate ține de tremorul esențial, dar alteori de spasticitate sau de o patologie cerebeloasă. Există și o altă formă de tremor al picioarelor în poziție ortostatică, mai rapid (16Hz) (tremor ortostatic primar).

Tabelul 10.8. **Cauzele mioclonilor**

Mioclonii generalizate
Encefalopatii mioclonice progresive*
Cauze metabolice demonstrabile:
– boala cu corpi Lafora
– gangliozidoza GM_2 (boala Tay-Sachs)
– boala Gaucher
– ceroid-lipofuscinoza (boala Batten)
– sialidoza
– encefalomiopatia mitocondrială
Mioclonii ereditare fără cauză metabolică cunoscută:
– epilepsia familială mioclonică (boala Unverricht-Lundborg)
– mioclonia asociată cu degenerescența spinocerebeloasă
– sindromul mioclonie-ataxie-surditate
– distrofia neuroaxonală juvenilă
– poliodisrofia infantilă (boala Alpers)
Alte boli sporadice:
– encefalita letargică
– leucoencefalita sclerozantă subacută
– boala Creutzfeldt -Jakob
– boala Alzheimer
Mioclonii metabolice:
– uremie
– hiponatremie
– hipocalcemie
– insuficiență hepatică
– narcoză cu CO_2
– induse de medicamente
– prin sevraj alcoolic sau de droguri
Encefalopatii mioclonice stabile**
Encefalopatia mioclonică infantilă perinatală
Mioclonii postanoxice (Sindromul Lance-Adams)
Mioclonii posttraumatice
Epilepsii mioclonice***
Primul an de viață:
– spasme infantile
– mioclonii infantile benigne
– sindromul dansului ocular
2-6 ani:
– sindromul Lennox-Gastaut
– epilepsia mioclonică criptogenetică (Aicardi)
Alte vârste (copii, adolescenți, adulți):
– epilepsia mioclonică fotosensibilă
– absențe mioclonice
– epilepsia juvenilă mioclonică
– mioclonia esențială (familială) benignă
Mioclonii focale:
Mioclonii spinale
Tumori
Infarcte
Demielinizări
Traumatisme
Mioclonii palatale
Spasmul hemifacial
Mioclonii corticale
Epilepsia parțială continuă

* Mioclonus clar (cu sau fără crize) ce aparține unei encefalopatii progresive
** Mioclonus clar apărut după suferințe cerebrale acute, neprogresive
*** Epilepsie clară cu mioclonii asociate

Tabelul 10.9. **Cauzele ticurilor**

Ticuri simple
Ticul tranzitor al copilului
Ticuri cronice simple
Ticuri multiple
Ticuri cronice multiple
Sindromul Gilles de la Tourette
Ticuri simptomatice
Encefalita letargică
Ticuri induse de medicamente
Neuroacantocitoza

Tabelul 10.10. **Cauzele distoniei de torsiune**

Distonii generalizate
Distonia idiopatică
Ereditară:
– autosomal dominantă
– recesivă legată de cromozomul X
– distonia parkinsoniană cu răspuns la levodopa
Sporadică
Distonia indusă medicamentos
Reacții acute distonice
Distonia cronică tardivă
Distonia simptomatică
Paralizia cerebrală atetozică
Encefalita letargică
Boala Wilson
Encefalomiopatia mitocondrială
Lipidoze distonice
Gangliozidoza GM_1
Gangliozidoza GM_2
Leucodistrofia metacromatică
Acidurii organice
Homocistinuria
Ceroid-lipofuscinoza
Boala Lesch-Nyhan
Ataxia teleangiectazică
Boala Huntington juvenilă
Boala Hallervorden-Spatz
Atrofia palidală progresivă
Boala Pelizaeus-Merzbacher
Degenerescența spinocerebeloasă
Distonia postencefalitică
Distonia postanoxică
Distonia paroxistică (coreoatetoza paroxistică)
Coreoatetoza paroxistică kinezigenică
Coreoatetoza paroxistică distonică
Distonii focale:
Blefarospasmul
Distonia oromandibulară
Disfonia spasmodică
Torticolisul spasmodic
Distonia axială
Crampa distonică a scriitorului (și alte crampe ocupaționale)
Distonia hemiplegică:
Accidente vasculare
Tumori
Malformații arteriovenoase
Traumatisme
Post-talamotomie

Tratament

Deși alcoolul poate suprima efectiv tremorul și ar avea o valoare terapeutică dacă ar fi folosit în mod înțelept, există riscul ca pacientul cu tremor esențial benign să devină alcoolic. Benzodiazepinele, ca diazepamul, pot aduce o oarecare ameliorare în perioadele de stres, dar efectul lor asupra tremorului nu este major. O parte dintre pacienți, cam 30–40%, răspund satisfăcător la blocante β-adrenergice, cum este propanololul. Acest efect s-ar datora mai ales inhibiției receptorilor β-adrenergici periferici. În absența contraindicațiilor, cum ar fi astmul etc., se obișnuiește să se administreze acestor pacienți doze progresive de propanolol, începând cu 20 mg de trei-patru ori pe zi, până la doza suficientă pentru controlul tremorului sau până la maxim 240 mg/zi; dozele mai mari nu aduc de obicei efecte favorabile. Primidona, în dozele anticonvulsivante obișnuite, poate fi de asemenea utilă. Din păcate, mulți pacienți nu găsesc ameliorarea decât foarte puțin sau deloc sub propanolol sau primidonă, iar alte medicamente nu prea au efect. Medicația antiparkinsoniană nu este eficientă. La cei câțiva pacienți cu forme severe poate fi necesară talamotomia stereotaxică.

Coreea

Coreea Sydenham

Definiţie

Coreea (dansul Sfântului Vitus), adesea însoţită de tulburări psihice, apare în cadrul reumatismului poliarticular acut (coree reumatică) la copil şi adolescent. Cel care a descris această boală, în 1686, este Thomas Sydenham.

Etiologie şi anatomopatologie

Coreea Sydenham se întâlneşte rar astăzi, din cauza scăderii dramatice a incidenţei reumatismului articular acut. Ea afectează copii şi adolescenţi între 3 şi 20 de ani, mai ales în lunile de primăvară. La aproximativ o treime din cazuri, debutul este în primele trei luni după un puseu de reumatism datorat infecţiei cu streptococ grup A, dar restul cazurilor nu au un astfel de istoric. Poate recidiva în viaţa adultă, mai ales în timpul sarcinilor (chorea gravidarum) sau la femeile ce folosesc anticoncepţionale orale. Anatomopatologic, creierul prezintă o encefalită difuză inflamatorie. Alterările vasculare nu sunt pregnante, complicaţiile cerebrale ale reumatismului articular acut putându-se datora depunerii de complexe imune, ca şi în lupusul eritematos sistemic, dar acest lucru nu este demonstrat.

Simptomatologie

Majoritatea cazurilor (aproximativ 75%) apar între 7 şi 12 ani. Debutul este de obicei treptat, dar poate fi şi abrupt. Simptomele iniţiale sunt adesea psihice, cu iritabilitate, agitaţie, neatenţie şi caracter recalcitrant. O stare confuzională patentă se manifestă numai la 10% dintre pacienţi. Ulterior, apare coreea ca simptom şi ea se agravează în câteva săptămâni, copilul având dificultăţi în apucarea obiectelor şi la mers. Vorbirea este afectată la circa o treime din cazuri, dar cefaleea, convulsiile şi tulburările senzitive nu apar. Coreea poate fi predominant unilaterală (la aproximativ 20% din pacienţi), iar în cazurile severe este însoţită de hipotonie musculară şi senzaţie de moliciune (*chorea mollis*). Deşi uneori se constată tulburări cardiace, copilul este, de obicei, afebril şi nu prezintă alte manifestări ale bolii reumatice. Viteza de sedimentare a hematiilor este tipic normală, iar titrul antistreptolizinelor nu este modificat.

Coreea şi tulburările psihice se remit lent, în timp de 1 până la 3, rareori până la 6 luni, dar un sfert dintre pacienţi vor prezenta recurenţe în următorii 2 ani. La aproximativ o treime din cazuri există şi semne de afectare cardiacă în momentul bolii, iar o altă treime vor prezenta mai târziu cardiopatie reumatică. Cei care au suferit unul sau mai multe atacuri de coree Sydenham au risc crescut de a dezvolta ulterior, în viaţa adultă, coree (coree gravidică), uneori la expunerea la medicamente ca digoxin, fenitoin sau contraceptive orale.

Tratament

Este necesar tratamentul reumatismului, cu repaus la pat şi sedare. Coreea poate fi controlată cu diazepam, fenotiazine sau haloperidol ori tetrabenazină. Se va administra o cură de penicilină şi se va continua tratamentul profilactic cu penicilină orală până la vârsta de 20 de ani pentru a preveni reinfecţia streptococică.

Coreea Huntington

Definiţie

Este o afecţiune rară, transmisă autosomal dominant, cu evoluţie progresivă, de obicei la vârsta medie, caracterizată prin coree şi demenţă, descrisă pentru prima oară în 1872 de către George Huntington, în primul său an de practică medicală.

Etiologie

Prevalenţa bolii este în jur de 1: 20 000; apare în toate zonele geografice şi la toate grupele etnice. Cauza este necunoscută. Boala este transmisă autosomal dominant cu penetranţă completă, astfel încât copiii unui părinte bolnav au 50% risc de a face boala, care niciodată nu "sare" peste o generaţie. Riscul unui nepot al unui pacient, al cărui părinte este asimptomatic, este de aproximativ jumătate din riscul părintelui. La cei cu debut în copilărie, boala este mai frecvent transmisă de către tată (şi nu de mamă). Noi mutaţii aproape că nu se cunosc, dar rudele adesea ascund antecedentele familiale.

Studiile de linkage au indicat că gena anormală este situată pe braţul scurt al cromozomului 4. Testul G8 pentru ADN identifică un polimorfism restrictiv al lungimii fragmentului asociat genei bolii Huntington. Cu alte teste, s-a putut delimita şi mai mult zona de interes, iar în prezent gena însăşi a fost identificată.

Anatomopatologie

Creierul este în general atrofic, cu leziuni marcate ale cortexului şi corpului striat, unde se observă pierderi neuronale şi glioză reactivă, fără modificări inflamatorii.

Pe o secţiune coronală, aspectul caracteristic este dilataţia ventriculilor laterali al căror planşeu devine concav şi nu convex, din cauza atrofiei marcate a caudatului (fig. 10.9); de obicei, este evidentă şi atrofia corticală. Principala anomalie histologică se observă în caudat şi putamen, unde se constată pierderea masivă a neuronilor mici, cu scăderea volumului acestor structuri, lăsând o falsă impresie de glioză. Şi în alte zone, mai ales în talamus, zona reticulată a substanţei negre (dar nu şi zona pigmentată, compactă), oliva superioară, hipotalamus, nucleii profunzi ai cerebelului, se constată pierderi ale neuronilor mici. Pierderi neuronale şi glioză se remarcă şi la nivelul cortexului, în stratul III şi mai puţin în straturile IV şi V, în special în lobii frontali.

Biochimie

S-au făcut numeroase studii asupra modificărilor neurotransmiţătorilor în creier la pacienţii cu boala Huntington (tabelul 10.11). Există o reducere importantă a enzimelor de sinteză a acidului gamaaminobutiric (GABA) (decarboxilaza acidului glutamic, GAD) şi a acetilcolinei (acetilcolintransferaza) la nivelul striatului, datorită scăderii numerice marcate a neuronilor GABA-ergici şi colinergici la acest nivel. Totuşi, unele tipuri neuronale din striat, îndeosebi neuronii ce conţin somatostatină, sunt respectate. Există o depleţie de GABA şi GAD, ca şi a enzimei de conversie a angiotensinei şi a metenkefalinei în zona reticulată a substanţei negre, expresia sărăcirii tuturor tipurilor de căi striatonigrale. La majoritatea cazurilor, activitatea dopaminei şi tirozinhidroxilazei nu este modificată, aşa cum era de aşteptat, datorită respectării celulelor pigmentare din zona compactă a substanţei negre.

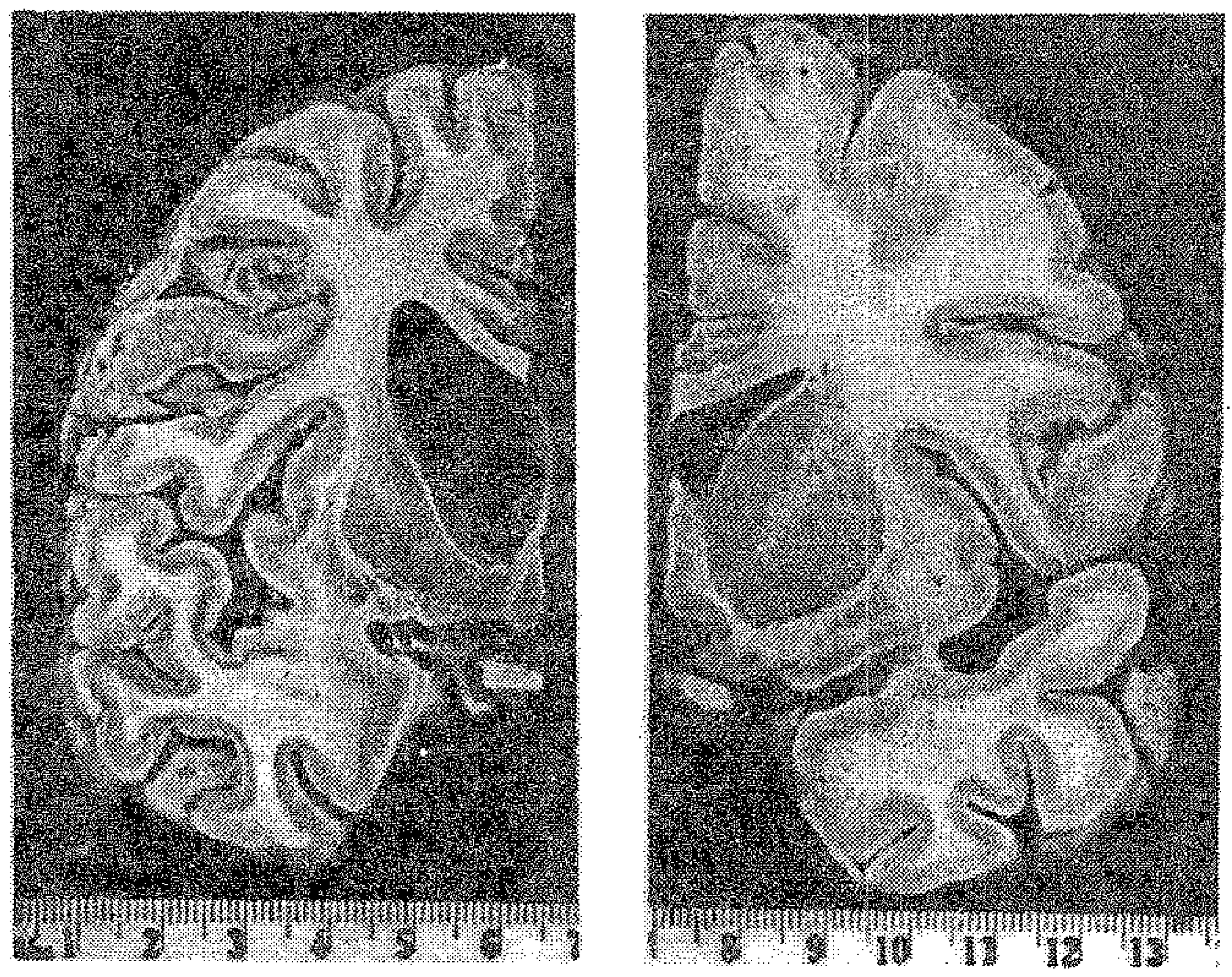


Fig. 10.9. Secțiune coronală cerebrală – în stânga la o pacientă cu boală Huntington (vârsta 49 de ani, greutatea creierului 1065 g), comparativ cu un creier normal – în dreapta (femeie de 65 de ani, greutatea creierului 1415 g). Se observă (*a*) marcată pierdere de substanță în nucleul caudat și putamen, (*b*) subțierea cortexului și lărgirea șanțurilor corticale. Reprodusă după Corsellis (1976), în Greenfield's Neuropathology, ediția a 3-a, Arnold, Londra - cu permisiune).

Tabelul 10.11. **Neurotransmițătorii și enzimele lor din striat în boala Huntington**

	Martori	Boala Huntington	
Dopamina (μg/g)	1,6	1,6	Normal
Tirozin hidroxilaza (nmol/g/h)	1,5	1,3	Normal
Acetilcolintransferaza (μmol/g/h)	21,6	9,5	44%
GABA (μmol/g)	2,2	1,3	59%
Decarboxilaza acidului glutamic (GAD) (μmol/g/h)	4,4	0,8	18%
Enzima de conversie a angiotensinei (pmol His-Leu/min/mg)	205	98	49%
Substanța P (pmol/mg)	42,9	29,1	68%
Metenkefalina (pg/mg)	661	230	35%

- GABA – acid gamaaminobutiric
- Valori medii determinate în putamen, cu excepția substanței P și a metenkefalinei, măsurate în pars reticulata a substanței negre, zona de proiecție a căilor striatonigrale
- Toate diferențele au fost statistic semnificative la $p<0,05$ sau mai puțin, cu excepția celor indicate ca "normale"
- Datele provin de la Bird și Iversen, Kanazawa *et al.*, Arregui *et al.* (a se vedea Marsden 1981)
- Diferențele între tabelele 3 și 11 în valori absolute reflectă tehnici diferite de disecție și analiză.

Coreea Huntington pare a fi rezultatul unei hiperactivități relative a mecanismelor dopaminergice la nivel cerebral, probabil fiindcă circuitele dopaminergice nigrostriatale eliberează cantități normale de dopamină care acționează pe un număr redus de neuroni striatali restanți. Studii PET, folosind deoxiglucoză marcată ^{18}F, au arătat o reducere marcată a metabolismului glucozei în striat, chiar la pacienții fără atrofie de striat la CT scan.

Simptomatologie

Debutul este insidios, la vârstă medie, de obicei între 30 și 50 de ani. Simptomele inițiale sunt de obicei alterări ale personalității și comportamentului, dar coreea poate fi și ea primul semn de boală. Tulburările mentale sunt inițial discrete. Familia, dacă este prevenită, poate observa modificarea personalității, cu scăderea motivației și tocirea afectelor, iritabilitate și brutalitate, tendințe spre un comportament agresiv necontrolat sau devieri sexuale. În acest stadiu, pacientul este conștient de ceea ce se întâmplă, având trăiri autocritice. Frecvent apare o depresie severă, cu risc suicidal. Tulburările de comportament la locul de muncă sau în societate pot aduce bolnavul la psihiatru, uneori se dezvoltă chiar o psihoză schizofreniformă. O dată cu evoluția bolii, demența se accentuează, iar coreea devine mai severă și grotescă. Sunt afectate mersul, vorbirea și utilizarea mâinilor. Un flux continuu de mișcări coreiforme distorsionează orice acțiune normală. Încercarea de a apuca o ceașcă sau de a ține un creion duce la mișcări "smucite", violente, iar mersul are un aspect curios, deformat, "dansant", cu împleticiri bruște, șovăieli și pulsiuni la fel de bruște. Faciesul are un aspect curios, provocator, cu ridicări (bruște) ale sprâncenelor, țuguieri ale buzelor, înclinări bruște și neregulate ale capului. În stadiile avansate, mulți pacienți prezintă rigiditate și akinezie progresive, care încetinesc și diminuează coreea. În final, pacientul este imobilizat la pat și devine emaciat. Decesul se produce în medie la 14 ani de la debut.

Nu întotdeauna coreea Huntington debutează în acest mod, fiind cunoscute câteva variante. Aproximativ 6% dintre pacienți prezintă la debut nu coree, ci un sindrom rigido-akinetic parkinsonian (forma Westphal), variantă mai frecventă la copii.

Majoritatea pacienților cu boală Huntington prezintă primele simptome la vârstă medie, dar câțiva dintre ei (8%) au debutul bolii în copilărie (boala Huntington juvenilă). Această formă de boală, cu debutul între 10 și 20 de ani, diferă sub unele aspecte de forma comună, cu debut la adult. Epilepsia se asociază frecvent, fiind prezentă la jumătate din cazurile juvenile, în timp ce la bolnavii cu forma adultă obișnuită ea apare numai la 2% din cazuri. Demența apare precoce și este profundă în formele juvenile. Jumătate din cazurile juvenile prezintă de la început sau dezvoltă rapid forma rigido-akinetică Westphal.

Boala Huntington poate debuta și la vârstnici, dar dacă nu există antecedente familiale și coreea este unica manifestare (coree senilă), diagnosticul poate fi dificil. Anatomopatologic, cazurile necropsiate de coree senilă au aspectul similar bolii Huntington.

Diagnostic

În ciuda polimorfismului clinic, diagnosticul nu este greu în cazurile cu istoric familial clar. Problemele apar atunci când antecedentele familiale sunt necunoscute sau ascunse. La copii, coreea Huntington trebuie diferențiată de coreea Sydenham, de parkinsonismul juvenil și paralizia cerebrală atetozică, ca și de multe alte boli degenerative ale ganglionilor bazali cu apariție în copilărie (vezi tabelul 10.5).

Mai există o formă rară de coree, numită coree ereditară benignă, și aceasta cu transmitere autosomal dominantă. Boala debutează la copil, dar fără afectarea intelectului, iar progresia este ușoară, pacienții având numai un handicap minor. Alte cauze ereditare de coree sunt neuroacantocitoza (a se vedea mai jos) și boli degenerative rare ca atrofia dentato-rubro-palido-luysiană.

La adulți, trebuie excluse tireotoxicoza, unele tulburări induse de medicamente (neurolepticele, pilula contraceptivă), policitemia vera, lupusul eritematos sistemic care sunt cauze de

coree sporadică. Coreea senilă trebuie separată de coreea hemiplegică ce poate urma unui accident vascular.

Tratament

Nu există tratament curativ. Coreea poate fi controlată cu fenotiazine cum sunt clorpromazina sau perfenazina sau cu haloperidol, pimozide, flupenthixol, rezerpină sau tetrabenazina. Aceste medicamente se administrează în doze progresive până ce se obţine controlul mişcărilor involuntare sau până când apar tulburări severe de tip parkinsonian. Aceste droguri ajută şi la controlul complicaţiilor mentale ale bolii, dar nu şi al depresiei, care adesea este severă. Mai devreme sau mai târziu, aceşti bolnavi vor avea nevoie de internare prelungită în servicii de boli cronice. Internarea poate fi impusă de problemele de nursing, dar cel mai frecvent de situaţia familială din ce în ce mai stresantă, care reclamă instituţionalizarea bolnavului.

Trebuie acordată atenţie şi asistenţă psihologică şi familiei, natura acestei boli punând adesea probleme etice şi emoţionale mari.

Sfatul genetic

Soţul sau soţia şi rudele apropiate se confruntă cu furiile, frustrările şi dezintegrarea mentală ale pacientului, iar natura ereditară a bolii pune probleme dramatice. Copiii unui părinte cu boală Huntington au inevitabil un risc de 1:2 de a face boala, iar copii acestora au un risc de 1:4. Aceste predicţii se reduc în valoare pe măsura avansării în vârstă, existând calcule de risc pentru fiecare vârstă; dar riscul maxim este încă operant la momentul când sfatul genetic ar fi cel mai necesar, atunci când un copil cu risc atinge vârsta procreaţiei. Tendinţa de a evita discutarea acestor probleme, pentru a feri individul în cauză de stresul inerent, a fost înlocuită în ultima vreme de o abordare realistă a dorinţei naturale a acestor persoane de a cunoaşte riscurile. Explicaţiile trebuie însoţite de toată compasiunea. Cei aflaţi la risc vor să ştie dacă au moştenit sau nu boala, iar acum sunt disponibile teste genetice care pot răspunde la această întrebare. Trebuie recoltate probe de sânge pentru analiza ADN de la cât mai mulţi membri ai familiei. Testul de excludere se poate face şi *in utero*.

Hemibalismul (Hemicoreea)

Hemibalismul se referă la mişcări bruşte de azvârlire a unui membru superior sau inferior. Aceste mişcări, ca şi cele coreice, sunt neregulate ca forţă şi moment de apariţie, dar afectează predominant musculatura proximală a centurii scapulare şi pelvine.

Ocazional, un copil sau adolescent cu coree Sydenham poate prezenta hemibalism, dar sindromul apare mai frecvent la vârstnici cu diabet şi hipertensiune, ca rezultate al unui accident vascular. Hemibalismul apare după ce deficitul motor (hemiplegia) se remite şi este adesea însoţit de durere talamică. La alţi pacienţi, hemibalismul apare brusc, fără deficit motor sau senzitiv. Intensitatea mişcărilor variază de la moderate la foarte severe, putând produce leziuni somatice şi necesitând tratament. Hemibalismul acut este de obicei, dar nu întotdeauna, produs de o leziune vasculară a nucleului subtalamic contralateral (corpul Luys) sau a conexiunilor acestuia. Rareori, tumorile de la acest nivel pot realiza hemibalism progresiv.

Hemibalismul postaccident vascular se remite, de obicei, treptat şi spontan, în timp de 3–6 luni. Tratamentul cu fenotiazine, haloperidol sau tetrabenazină poate de obicei controla hemibalismul în această perioadă, dar ocazional este nevoie de chirurgie stereotaxică.

Neuroacantocitoza

Această afecţiune ereditară (cu mod de transmitere incert) produce o degenerescenţă cerebrală însoţită de coree, ticuri, mioclonii sau distonie şi tulburări mentale, neuropatie periferică şi acantocite (în lipsa malabsorbţiei sau deficienţei de vitamina E). Poate fi confundată cu boala Huntington sau cu multe alte tulburări de motilitate.

Miocloniile

Tresăririle neaşteptate, involuntare ale muşchilor, pot fi realizate de multe afecţiuni neurologice (vezi tabelul 10.8). Miocloniile generalizate apar în patru circumstanţe clinice:

1) ca trăsătură dominantă a unei boli cerebrale progresive (encefalopatii mioclonice progresive);

2) ca sechelă a unei leziuni cerebrale mai vechi (encefalopatii mioclonice stabile,"statice");

3) asociate unei epilepsii (epilepsia mioclonică);

4) ca unic simptom al bolii (mioclonia esenţială).

Encefalopatii mioclonice

Cele mai multe dintre encefalopatiile mioclonice progresive sunt descrise în detaliu în alte capitole, în special la tezaurismoze prin defectul unor enzime lizozomale sau la alte boli metabolice şi la degenerescenţele spinocerebeloase (vezi capitolul 8).

Epilepsia familială mioclonică

Descrisă iniţial de Unverricht şi Lundborg, este transmisă autosomal recesiv. Boala, frecventă în ţările baltice, poate apărea în orice zonă geografică. Convulsiile şi miocloniile apar din copilărie însoţite de ataxie şi dizartrie cu caracter lent progresiv. În final apare şi spasticitatea şi individul ajunge imobilizat în cărucior, dar progresia este lentă şi demenţa este uşoară sau absentă. Miocloniile sunt evident provocate de stimuli sau de mişcările voluntare (mioclonia de acţiune). La necropsie se constată pierderi ale celulelor Purkinje, fără incluziuni.

Boala cu corpi Lafora

Această boală, în care la necropsie se constată în creier incluziuni neuronale conţinând mucopolizaharide, debutează de asemenea în copilărie sau adolescenţă cu mioclonii şi convulsii şi este frecvent familială, cu transmitere autosomal recesivă. Evoluţia este progresivă spre demenţă, orbire, ataxie şi spasticitate, cu deces în 5–10 ani de la debut. Corpii Lafora sunt prezenţi şi extracerebral, de exemplu în ficat şi mucoasa intestinală.

Mioclonusul postanoxic

Entitate distinctă, apare după o perioadă de anoxie cerebrală prin stop cardiac sau altă leziune anoxică. După revenirea conştienţei, aceşti pacienţi prezintă tresăriri musculare la nivelul feţei, trunchiului şi al membrelor, adesea provocate de stimuli senzoriali şi, în mod frapant, de orice mişcare voluntară. Poate să existe şi o ataxie cerebeloasă evidentă, ca şi demenţa, spasticitatea

şi incontinenţa sfincteriană. Miocloniile spontane şi de acţiune pot fi singura sechelă evidentă a anoxiei la aceşti pacienţi. Tratamentul cu clonazepam, piracetam şi valproat de sodiu poate avea un efect spectaculos în unele cazuri.

Epilepsiile mioclonice

În epilepsiile mioclonice, trăsătura clinică dominantă a bolii sunt crizele epileptice. Există un grad de confuzie în clasificarea multiplelor afecţiuni care pot realiza acest sindrom, ce apare îndeosebi la copii. Un criteriu convenabil de clasificare este vârsta debutului.

În primul an de viaţă, spasmele infantile (sindromul West) pun o problemă deosebită. Acest tip particular de epilepsie, denumit şi " ticul salaam ", începe de obicei între 3 şi 9 luni. Mulţi factori ereditari, antenatali şi postnatali, pot produce spasmele infantile, care se asociază cu retard mental în 80% din cazuri.

La copii mai mari, de până la 6 ani, poate să apară un sindrom epileptic cu mai multe tipuri de crize, incluzând absenţe, crize atonice şi tonice, mişcări de înclinare a capului şi trunchiului ("salaam") şi căderi. Aceşti copii pot suferi leziuni repetate în urma unor căderi neaşteptate, care pot impune purtarea unor căşti de protecţie. La mulţi dintre ei se constată o activitate cu complexe vârf-undă atipice ("degradate") pe electroencefalogramă (EEG), amintind de clasicele complexe vârf-undă de 3 Hz întâlnite în *petit mal*-ul adevărat. Lennox şi Gastaut au denumit acest sindrom "petit mal variant", termen nefericit ales, pentru că el diferă esenţial de *petit mal*, care prezintă absenţe ca trăsătură dominantă şi are un prognostic bun. Din păcate, prognosticul celor cu sindrom Lennox-Gastaut este întunecat, cea mai mare parte dintre ei (90%) având epilepsie severă necontrolabilă, cu căderi repetate şi deteriorare mentală. Aceşti copii prezintă complexe vârf-undă neregulate, cu frecvenţă de 1,5–2,5 Hz (deci mai lente decât cele din petit mal) pe EEG. Ca şi spasmele infantile ale vârstei de sugar, acest sindrom indică o tulburare severă a funcţiilor cerebrale. Există însă şi unii copii de această vârstă cu crize tonice, "salaam" şi căderi, cu complexe vârf-undă de 2,5 Hz (sau ceva mai frecvente) pe EEG, la care prognosticul nu este atât de rezervat ca pentru cei cu sindrom Lennox-Gastaut.

La copii de peste 7 ani şi la adolescenţi, epilepsia poate asocia diferite tipuri de mioclonii. Mulţi copii cu epilepsie idiopatică prezintă dimineaţa devreme tresăriri mioclonice ale braţelor (fenomenul "farfuriei zburătoare", constatat la micul dejun când din cauza miocloniilor obiectele din mână sunt azvârlite la distanţă). Această formă de epilepsie mioclonică juvenilă, adesea ereditară, poate fi controlată cu succes cu valproat de sodiu. De asemenea, există un sindrom al miocloniei şi epilepsiei fotosensibile, în care copiii prezintă mioclonii perioculare şi faciale, adesea prefaţând o convulsie generalizată declanşată de "licăririle" imaginii de la televizor. Aceşti copii cu fotosensibilitate, care au frecvent antecedente familiale ale unei afecţiuni similare, ştiu să-şi provoace crizele agitându-şi mâna cu degetele răsfirate în faţa ochilor atunci când privesc spre soare.

Mioclonusul esenţial benign

Friedreich a descris primul, sub numele de "paramioclonus multiplex", o afecţiune mioclonică cu secuse musculare difuze, afectând toate cele patru membre, trunchiul, gâtul şi faţa, cu o frecvenţă de 10–50/min, favorizată de acţiune sau stimul senzorial. De atunci au fost descrise multe familii în care această afecţiune se transmite autosomal dominant. Debutul este de obicei în copilărie sau adolescenţă, dar invalidarea este foarte uşoară, nu există progresie, intelectul rămâne normal, nu apar convulsii şi nici alte deficite neurologice. Unii pacienţi semnalează efectul favorabil al alcoolului, care reduce miocloniile; mulţi răspund la blocante *beta*-adrenergice ca propranololul.

Mioclonii focale

Există unele afecţiuni în care miocloniile pot fi circumscrise într-un segment al corpului. Unele procese patologice pot produce mioclonii focale, limitate la acele segmente inervate de porţiunile lezate ale trunchiului cerebral sau măduvei spinării (mioclonii segmentare). Leziuni similare cerebrale, în special la nivelul cortexului cerebral, pot produce mioclonii focale repetitive, ritmice, asociate cu semne electroencefalografice de descărcare corticală epileptică (epilepsia parţială continuă).

Mioclonii spinale

Miocloniile repetitive, adesea ritmice, limitate la un membru sau chiar la câţiva muşchi, alteori la membrele de aceeaşi parte, se pot produce în mielite virale, tumori sau angioame ale măduvei sau după traumatisme medulare. (Rareori, aceste mioclonii focale pot fi datorate unor leziuni radiculare, de plexuri sau neuropatice.) Mioclonii segmentare similare pot apărea şi în musculatura bulbară, când o patologie similară afectează trunchiul cerebral. Tresăririle ritmice apar spontan, cu frecvenţa de 20–180/min, nu sunt afectate de stimuli periferici, adesea persistă şi în somn şi nu asociază modificări EEG. Anticonvulsivantele pot fi utile, dar adesea aceste mioclonii segmentare sunt foarte greu de controlat.

Epilepsia parţială continuă

Encefalite, tumori, abcese, infarcte, hemoragii, traumatisme la nivelul cortexului cerebral – toate pot produce, rareori, mişcări repetitive, ritmice, cu frecvenţă de 1–2/s, limitate la câteva grupe musculare, persistând şi în somn, timp de câteva zile, săptămâni sau luni. De obicei, leziunile sunt nu numai corticale, ci şi la nivelul structurilor mai profunde, inclusiv al talamusului. Din cauza întinderii reprezentării corticale, sediul cel mai frecvent al epilepsiei parţial continue este mâna. Crizele jacksoniene motorii tipice şi convulsiile generalizate de tip *grand mal* pot şi ele să apară la aceşti bolnavi. Traseul EEG de suprafaţă arată descărcări de vârfuri la nivelul cortexului motor contralateral, care preced fiecare tresărire cu un scurt interval. Tratamentul se face cu anticonvulsivante, dar poate fi ineficient.

Miocloniile palatale

Un infarct al trunchiului cerebral sau, mai rar, leziuni demielinizante sau tumorale ale acestei regiuni pot realiza tabloul curios al miocloniilor palatale, ca rezultat al lezării circuitului dentato-rubro-olivar. În unele cazuri, nu se găseşte o cauză evidentă.

Apar contracţii ritmice ale vălului palatin cu o frecvenţă de 60–180/min, care persistă zi şi noapte. Aceste contracţii perturbă vorbirea, care devine "tremurată", dizartrică, ca şi deglutiţia. Uneori miocloniile se extind la faringe şi laringe care se "plimbă" în sus şi în jos sincron cu vălul palatin, ca şi la muşchii intercostali şi diafragm şi chiar şi la globii oculari (mioclonus ocular). Foarte supărător este un clic perceput în ureche ca urmare a contracţiilor ritmice ale tensorului timpanului. Tratamentul medicamentos de obicei nu ajută; au fost comunicate ocazional rezultate favorabile obţinute cu clonazepam şi anticolinergice.

Spasmul hemifacial

Spasmul hemifacial afectează cel mai frecvent femei de vârstă medie sau avansată, de obicei apărând fără o cauză evidentă. Rareori poate fi simptomatic unei compresii de nerv facial printr-o tumoare de unghi pontocerebelos sau printr-un angiom, când poate fi însoțit de nevralgie trigeminală. Unii pacienți cu boală Paget pot prezenta spasmul hemifacial probabil prin compresia nervului datorită expansiunii osoase; sau spasmul hemifacial poate apărea după o paralizie facială periferică (Bell) remisă incomplet. În cele mai multe cazuri, însă, se crede că ar fi produs de vase aberante la nivelul fosei posterioare, cu efect compresiv asupra nervului facial la ieșirea sa din trunchi.

Boala constă în contracții clonice neregulate, dar repetitive ale musculaturii hemifeței. De obicei, mușchii perioculari sunt primii afectați, producând o senzație identică cu miokimia benignă a pleoapei inferioare ce apare la oameni normali în condiții de oboseală. Aceste contracții repetitive se propagă lent la întreaga față, fiecare spasm ducând la ocluzie oculară și ridicarea colțului gurii. În acest stadiu se constată un grad de deficit motor și contractură la nivelul hemifeței, dar nu apare o paralizie facială propriu-zisă. În spasmul hemifacial idiopatic nu apar tulburări de sensibilitate la nivelul feței și nici alte semne fizice.

Afecțiunea unilaterală și atât de caracteristică rareori poate fi confundată cu alte boli. A fost deja semnalată asemănarea în stadiile inițiale cu miokimia benignă. Adevărata miokimie facială, produsă de tumori sau demielinizări ale trunchiului cerebral, constă în contracții continue, ondulante, ale musculaturii faciale, dând aspectul tipic "vermicular".

Tratamentul medicamentos este, de obicei, ineficient. Explorarea chirurgicală a fosei posterioare, cu separarea nervului facial de vasele aberante oferă o remisiune îndelungată. O metodă mai simplă și eficace de tratament este injectarea de toxină botulinică în musculatura facială, repetată la 3–4 luni.

Ticurile

Conceptul de ticuri a evoluat. Ticul simplu este o mișcare bruscă, rapidă, asemănătoare unui spasm, totdeauna aceeași și cu aceeași localizare. Aceste ticuri fac parte din personalitatea noastră motorie, de exemplu un tic ocular, o grimasă, trasul aerului pe nas, un anumit gest al mâinii. Ticuri motorii simple apar la circa un sfert dintre copii și adesea dispar după aproximativ un an (ticul tranzitor al copilului). Uneori, însă, ele persistă în viața adultă, dar rareori sunt considerate anormale (ticul cronic simplu). La unele persoane, ticurile simple pot fi atât de accentuate încât să aducă subiectul la medic. De obicei acesta este un psihiatru, căci ticurile sunt expresia unei tulburări psihice de bază.

Câteodată apar ticuri mai extinse și severe, luând forma unor acțiuni motorii complicate, cu model stereotip (ticuri complexe). În mod caracteristic ticurile, atât cele simple cât și cele complexe, pot fi suprimate voluntar. Această supresie duce însă la creșterea tensiunii interioare, care poate fi redusă când se dă din nou frâu liber ticurilor. Ticurile complexe multiple pot fi însoțite de emisiuni vocale, de obicei injurioase (coprolalie) și gânduri compulsive. Acesta este sindromul Gilles de la Tourette. Psihiatrii pot aplica termenul de tic și unei idei sau acțiuni impulsive bruște, repetitive (tic psihic), dar această accepție tinde să fie scoasă din uz.

Sindromul Gilles de la Tourette

Etiologie

George Gilles de la Tourette a publicat cel dintâi o descriere completă a sindromului ticurilor cronice multiple, însoțite de vocalizări, în 1885, deși primul caz fusese descris mult mai devreme, în 1825, de către Itard. Cauza acestei afecțiuni bizare este necunoscută și nu s-au identificat anomalii fiziopatologice sau anatomice la aceste cazuri. Afecțiunea pare a se transmite autosomal dominant, cu penetranță variabilă. În familiile afectate, anomalia genetică se poate manifesta sub forma sindromului complet, numai ca ticuri cronice multiple, sau ca nevroză obsesiv-compulsivă (a se vedea mai jos). Se crede că ar fi afectați ganglionii bazali, deoarece simptome asemănătoare apar în encefalita letargică, iar drogurile cu acțiune pe ganglionii bazali, de exemplu haloperidolul, pot controla simptomele bolii.

Simptomatologie

Boala începe de obicei între 5 și 15 ani, cu ticuri musculare involuntare repetitive multiple. Acestea afectează mai întâi porțiunea superioară a corpului, în special fața, gâtul și umerii, mai mult decât membrele și trunchiul. Simptome inițiale clinice sunt clipitul din ochi, datul din cap, "fornăitul" sau bâlbâielile. Cu timpul apar și alte ticuri mai complexe, afectând și alte porțiuni ale corpului. Ticurile sunt scurte, variabile dar repetitive și reproductibile. Severitatea și frecvența lor fluctuează, fiind mai accentuate în perioadele de relaxare și mai scăzute când pacientul se controlează sau se concentrează asupra unei acțiuni. Ticurile motorii sunt adesea precedate de o senzație imperioasă (uneori denumită "tic senzitiv"). Ele pot fi suprimate, deși temporar, printr-un efort de voință. În cele din urmă, pacientul este nevoit să "elibereze" ticurile.

Mai devreme sau mai târziu, pacienții cu ticuri multiple încep de obicei să emită zgomote involuntare asemănătoare cu geamătul, grohăitul, schelălăitul, scâncetul, lătratul. Asocierea acestor zgomote cu ticurile multiple este esențială pentru diagnosticul sindromului Gilles de la Tourette. La aproape 60% din cazuri, aceste zgomote se transformă în cuvinte injurioase (coprolalia). Coprolalia apare de obicei în copilărie, dar uneori numai târziu în viața adultă. Aproape o treime din pacienți prezintă și ecolalie – o tendință involuntară de a repeta cuvintele sau frazele care li s-au adresat. O mică proporție dintre pacienți prezintă, de asemenea, copropraxie (gesturi obscene involuntare) și ecopraxie (imitarea involuntară a gesturilor celorlalți), ca și palilalie (repetarea involuntară a propriilor cuvinte sau sunete). Ecolalia și palilalia se întâlneau și după encefalita letargică.

O mare parte din bolnavii cu sindrom Gilles de la Tourette prezintă și trăsături de tip obsesiv □ compulsiv. Aceste tulburări psihice pot fi și mai invalidante decât ticurile. Pot apărea autoloviri și chiar automutilări. La copii este frecventă o tulburare a atenției prin hiperactivitate.

O dată instalat, sindromul Gilles de la Tourette durează de obicei toată viața, deși severitatea sa suferă fluctuații. O mică parte dintre cazuri, probabil mai puțin de 1 din 20, suferă remisiune spontana după adolescență, dar la majoritatea pacienților ticurile și vocalizările persistă. Nu apar alte anomalii neurologice; intelectul și coordonarea mișcărilor rămân normale.

Diagnostic

Pacienţii cu ticuri şi cu vocalizări, esenţiale pentru diagnosticul sindromului Gilles de la Tourette, sunt adesea etichetaţi ca pacienţi psihiatrici; alteori se consideră că au coree sau distonii. Atunci când este evidentă coprolalia, nu mai există dificultăţi de diagnostic, dar chiar în absenţa acesteia, ticurile au un caracter destul de caracteristic, ca şi vocalizările. Ticurile sunt scurte, bruşte spasme musculare, diferite de contracţiile prelungite din distonia de torsiune. Deşi neregulate, ele au un caracter repetitiv ca aspect, localizare, moment de apariţie, diferind de natura haotică, întâmplătoare a mişcărilor coreice.

Tratament

Atât ticurile multiple, cât şi emisiunile verbale cu coprolalie, produc discomfort, izolare socială şi tulburări psihice. Neurolepticele ca haloperidolul sau pimozidul, pot controla satisfăcător ambele aspecte. Atingerea dozei eficiente necesită o titrare atentă la fiecare pacient; reacţiile adverse sunt frecvente. Cea mai serioasă este apariţia diskineziei tardive la câteva luni sau ani de tratament (a se vedea mai jos). Deoarece tratamentul este de obicei pentru toată viaţa, riscurile trebuie atent evaluate, apreciindu-se cât de reală este nevoia de tratament. O terapie alternativă, utilă la unii pacienţi, este cu clonidină sau tetrabenazină. Simptomele obsesiv - compulsive pot fi tratate cu clomipramină sau fluoxetină. Severitatea bolii având fluctuaţii, se poate recurge la un tratament intermitent, pentru a acoperi perioadele de agravare.

Distoniile

Definiţie

Sunt un grup de afecţiuni caracterizate prin spasme prelungite ale contracţiei musculare, afectând diverse porţiuni ale corpului şi ducând la posturi şi mişcări anormale. Distonia poate afecta întregul corp (distonie generalizată), câteva porţiuni adiacente ale acestuia, cum ar fi braţul şi gâtul (distonie segmentară), sau poate fi limitată la o parte a corpului (distonie focală), ca în torticolisul spasmodic, crampa distonică a scriitorului, blefarospasm, distonia oromandibulară, distonia laringiană.

Etiologie

Distonia poate fi produsă de o varietate de leziuni cerebrale sau iatrogen (distonia simptomatică). Variatele boli metabolice şi alte afecţiuni ereditare sau sporadice care produc distonii (vezi tabelul 10.10), de obicei produc şi alte semne şi simptome neurologice – tulburări cognitive, convulsii, tulburări de motilitate oculară, ataxie, semne piramidale şi neuropatii periferice. La circa 50% dintre copiii cu distonie se poate găsi o cauză (distonia simptomatică), dar la adulţi cauza se găseşte mult mai rar. La adulţi, distonia rămâne de obicei cantonată la locul ei de origine, deci e o distonie focală, iar membrele inferioare rareori sunt afectate. La copii, simptomele se extind la membrele inferioare şi adesea distonia iniţial focală evoluează spre distonie segmentară sau generalizată. Când nu i se găseşte o cauză, deci nu poate fi considerată simptomatică, distonia este caracterizată ca idiopatică sau primitivă. Deoarece tulburarea caracteristică în distonia simptomatică este leziunea la nivelul nucleilor bazali, s-a presupus prin inferenţă că şi distonia de torsiune idiopatică ar avea ca substrat tulburări funcţionale încă neidentificate ale nucleilor bazali.

Distonia idiopatică este adesea ereditară (a se vedea mai jos), dar distoniile focale ca torticolisul spasmodic, crampa scriitorului, blefarospasmul, distonia oromandibulară apar de obicei sub formă sporadică, cu debut la vârstă medie. Totuşi, aceste distonii focale pot fi considerate ca fragmente ale sindromului distoniei idiopatice de torsiune deoarece:

1) pot apărea în familiile cu distonie de torsiune, cu transmitere autosomal dominantă;

2) pot fi forma de debut la copil a distoniei musculare deformante.

Distonia idiopatică

Simptomatologie

Boala poate debuta în copilărie, când apare frecvent ca o afecţiune cu transmitere autosomal dominantă, sau în viaţa adultă, când de obicei antecedentele familiale lipsesc. Studiile de linkage efectuate în multe familii afectate au localizat gena anormală pe cromozomul 9. Evreii ashkenazi sunt în deosebi vulnerabili la aceasta boală. Debutul este, de obicei, la copil cu spasme distonice ale membrelor inferioare la mers, alteori cu distonii ale braţelor trunchiului şi gâtului. Copilul merge adesea pe vârfuri, cu piciorul în flexie plantară şi inversie. Tipic, în acest stadiu distonia apare numai la mers şi chiar numai la mersul înainte, nu şi la mersul înapoi sau la alergare. Anomaliile distonice iniţiale la nivelul membrelor superioare se manifestă la scris, degetele strângând excesiv creionul şi braţul contorsionându-se, cu ridicarea cotului atunci când pacientul se străduieşte să scrie lizibil. În acest stadiu celelalte activităţi manuale pot fi efectuate normal.

Când debutează în copilărie, boala este de obicei progresivă; spasmele se extind la întreg corpul, ducând la invalidare severă în circa 10 ani. Intelectul este conservat şi nu se constată semne de tulburări senzitive sau piramidale. Vorbirea este şi ea adesea respectată, astfel că pacienţii pot desfăşura o activitate intelectuală în ciuda handicapului fizic sever. La 1 din 20 de pacienţi se produce o remisiune spontană, de obicei în primii 5 ani de boală. Nu există posibilitatea de a prezice care dintre pacienţi vor avea remisiune, sau când va apărea aceasta. Cele mai multe remisiuni sunt tranzitorii, cu o durată de câteva săptămâni sau luni şi numai ocazional ele pot fi permanente.

La adulţi, boala se prezintă de obicei ca distonie focală (blefarospasm, distonie oromandibulară, disfonie spasmodică, torticolis, distonie axială, crampa scriitorului). Membrele inferioare, de obicei, nu sunt afectate iar progresia este lentă, distonia rămânând limitată la sediul originar. La unii adulţi există o extindere a distoniei spre o distonie segmentară, cel mai frecvent o combinaţie de distonii craniale afectând ochii, gura, bărbia şi alţi muşchi bulbari; sau combinaţia torticolis – braţ distonic, cu aspect de crampă distonică a scriitorului.

Tratament

Tratamentul este dificil, adesea deprimant prin ineficienţă. Orice pacient, copil sau adult tânar, va primi un tratament de proba cu levodopa (Sinemet - Plus® până la 2 tablete de 3 ori pe zi timp de 3 luni), deoarece ar putea fi vorba de o "distonie – parkinsonism cu răspuns la levodopa" (a se vedea mai jos).

Medicamentele considerate ca utile de către majoritatea pacienților și folosite de aceștia pentru suprimarea spasmelor sunt benzodiazepinele, ca diazepamul, adesea în doze mari, 20 – 50 mg/zi și anticolinergicele, ca benzhexolul, de asemenea în doze mari. Pentru obținerea beneficiului terapeutic maxim pot fi necesare doze foarte mari de benzhexol (până la 120 mg/zi). Tratamentul cu benzhexolul se începe în doze mici și apoi se crește foarte încet pentru a evita efecte adverse. Este util la 50% dintre copii și la circa 10% dintre adulți, aceștia din urmă fiind și mult mai vulnerabili la reacțiile adverse anticolinergice. Fenotiazinele și alte neuroleptice, ca haloperidolul, pot fi de asemenea utile la unii pacienți, ca și tetrabenazina, dar adesea prețul este apariția parkinsonismului medicamentos. Din păcate, distonia răspunde mult mai puțin decît coreea la neuroleptice, iar intervalul dintre efectele terapeutice și efectele secundare poate fi foarte mic. Baclofenul poate avea efect la unii pacienți. S-au încercat multe alte medicamente, dar niciunul nu a fost larg acceptat.

În stadiile avansate, boala poate deveni atât de invalidantă încât să necesite chirurgie stereotaxică. Talamotomia unilaterală poate suprima distonia membrelor contralaterale, cu un risc de hemiplegie de 1%. Din păcate, distonia severă este, de obicei, bilaterală și implică structurile axiale. În aceste cazuri este nevoie de talamotomie bilaterală, existând riscul unor tulburări severe de vorbire la 15% dintre pacienți, iar distonia cranială și a gâtului răspund mult mai slab la talamotomie decât distonia membrelor. Adesea, decizia în favoarea chirurgiei este dificilă, șansa unui beneficiu oarecare fiind de aproximativ 50%, iar riscul apariției tulburării de vorbire la un pacient cu inteligența conservată până atunci fiind considerabil.

Distonia – parkinsonism cu răspuns la levodopa

Este o afecțiune rară, dar importantă, cu caracter familial, transmisă autosomal dominant și caracterizată prin apariția unor posturi distonice și spasme de torsiune tipice ale membrelor inferioare, la copil sau adolescent, având o marcată variație diurnă a severității simptomelor. Acești pacienți pot prezenta o distonie minoră la trezirea din somn, dar în timpul zilei distonia se accentuează progresiv, mai ales la efort, astfel că după amiaza sau seara simptomatologia va atinge apogeul. Odihna neînsoțită de somn nu ajută; numai somnul poate ameliora distonia. Mulți dintre acești pacienți au și trăsături parkinsoniene. Alte trăsături sunt dezechilibrul postural, cu căderi, și semne pseudopiramidale (reflexe osteotendinoase vii cu extensie plantara distonică). Acești pacienți primesc în mod eronat diagnostice ca "parapareză spastică", paralizie cerebrală cu diplegie, paralizie cerebrală atetozică sau sindrom ataxic.

Cealaltă trăsătură caracteristică a acestui sindrom este răspunsul dramatic la tratamentul cu levodopa, care poate îndepărta complet toate semnele bolii. Sunt suficiente doze mici și răspunsul terapeutic rămâne stabil mult timp (zeci de ani).

Torticolisul spasmodic

Simptomatologie

Torticolisul spasmodic poate fi simptomul de debut al unei distonii la copii, dar torticolisul spasmodic izolat apare de obicei la vârstă medie sau avansată. Acest efect îl poate avea și encefalita letargică, dar în cele mai multe cazuri nu se poate evidenția o cauză. Atribuirea bolii unei isterii sau depresii este infirmată de un examen psihiatric atent. Debutul este de obicei insidios, de regulă însoțit de durere, uneori părând a fi precipitat de traumatism. Spasmele distonice afectează sternocleidomastoidianul, splenius capitis și alți mușchi ai gâtului, ducând la rotația capului de o parte sau alta (torticolis) (fig. 10.10), sau alteori la extensie (retrocolis) sau flexie (antecolis). Spasmul poate fi repetitiv, torticolisul având un aspect tremurat, sau susținut, cu menținerea posturii patologice. Trunchiul prezintă de obicei o lordoză compensatorie.

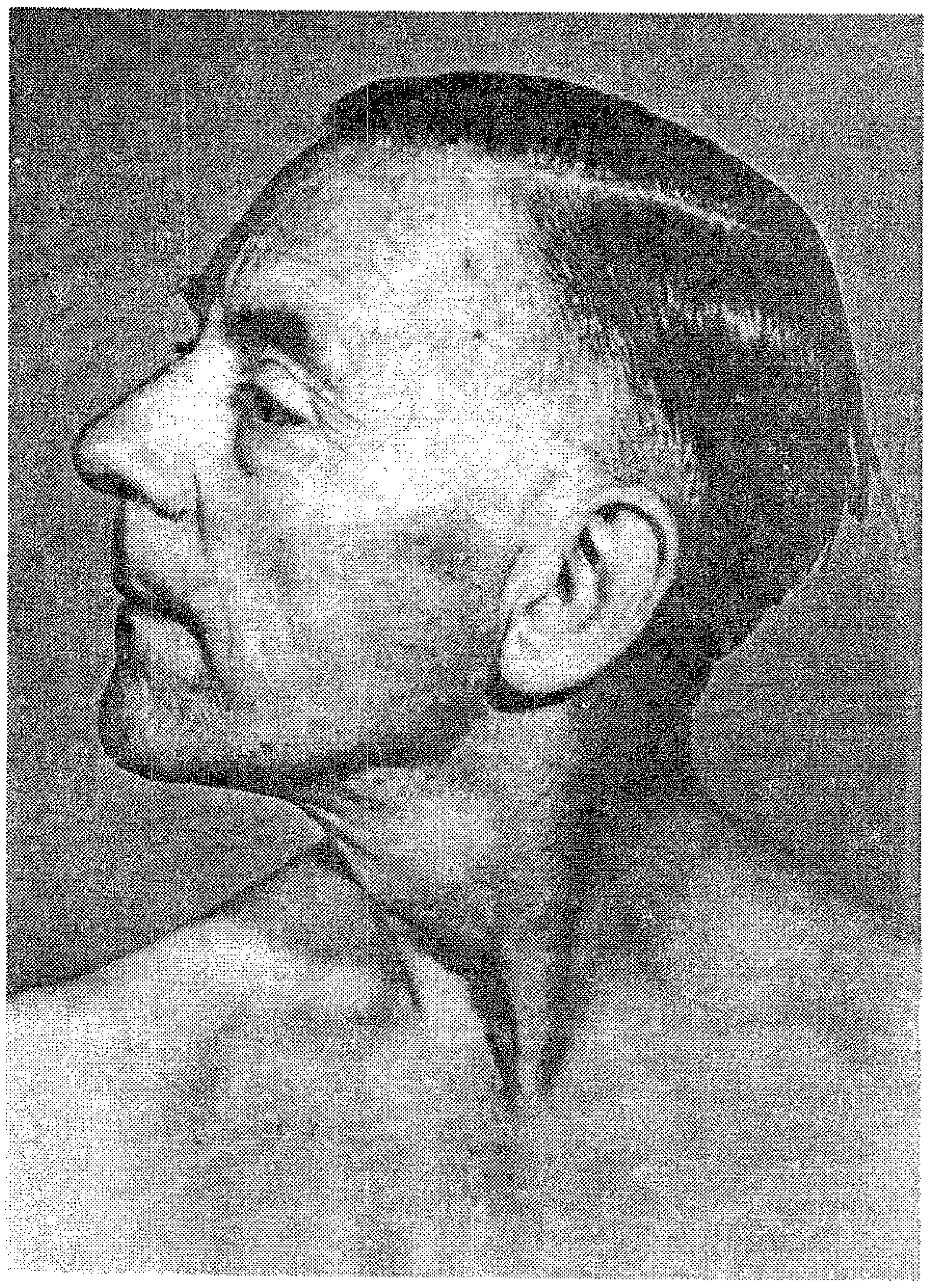


Fig. 10.10. Torticolis spasmodic la un bărbat de 57 de ani. Hipertrofia sternocleidomastoidianului este evidentă.

Boala durează, de obicei, toată viața, dar uneori (la aproximativ 1 din 5 cazuri) apar remisiuni cu durata în jur de 1 an. Majoritatea pacienților sunt normali în rest; unii dintre ei pot prezenta un tremor similar tremorului esențial benign, iar o mică parte dintre pacienți vor dezvolta distonie și la alte niveluri, de obicei sub forma distoniei brațului, realizând un tablou de distonie segmentară. Ca în toate tipurile de distonie, frecvența și intensitatea spasmelor musculare variază considerabil, fiind mult accentuate de stresul mental și emoțional. O trăsătură caracteristică este "gestul antagonist", descoperit de pacient a fi în stare să controleze deviația capului. O atingere a mentonului cu degetul poate fi suficientă, iar alteori este vorba de gesturi mai complexe și mai bizare.

Distonia izolată a trunchiului (distonia axială) este o altă variantă. În această boală apar spasme ale musculaturii abdominale și paravertebrale, ce produc flexia sau extensia trunchiului, cu lordoză excesivă sau scolioză.

Tratament

Torticolisul spasmodic, ca şi alte tipuri de distonii focale ale adultului, nu beneficiază de obicei de tratament medicamentos. Totuşi, benzodiazepinele, ca diazepamul, sau anticolinergicele, ca benzhexolul, pot fi de folos. Levodopa şi alţi agonişti ai dopaminei au fost considerate ca eficiente în câteva cazuri. Şi fenotiazinele şi alte neuroleptice, ca haloperidolul, pot aduce o ameliorare, dar reacţiile adverse sunt frecvente şi complicaţiile tratamentului prelungit, ca diskinezia tardivă (vezi mai jos), sunt importante. De asemenea, tetrabenazina se poate dovedi utilă, dar dă frecvent depresie.

Talamotomia stereotaxică era folosită mai demult, dar cu rezultate nesigure şi intervenţiile bilaterale produceau adesea tulburări de vorbire, astfel că, acum, această metodă este abandonată. O metodă chirurgicală alternativă este secţionarea inervaţiei responsabile de spasmele musculare la nivel periferic. Secţionarea locală a nervului XI la nivel cervical s-a dovedit inadecvată. Este nevoie de o denervare mai radicală, sub forma secţionării primelor trei sau patru rădăcini motorii cervicale, bilateral, cu secţionarea intratecală a perechii a XI-a. Aceasta reduce torticolisul, dar preţul este iniţial un gât "balant", iar ulterior o spondiloză dureroasă, severă, invalidantă. Recent, această operaţie a fost modificată, practicându-se secţionarea unor ramuri ale rădăcinilor cervicale superioare, fără a fi nevoie de laminectomie.

Tratamentul de elecţie disponibil în prezent este injectarea toxinei botulinice tip A în muşchii cei mai afectaţi. Toxina botulinică impiedică eliberarea acetilcolinei şi realizează denervarea funcţională, cu un grad de paralizie musculară locală. Remisiunea acestei paralizii se produce în 2 – 4 luni printr-un proces de înmugurire axonală. Toxina botulinică este injectată în sternocleidomastoidian şi splenius capitis pentru corectarea torticolisului. Injecţiile trebuie repetate de 3 – 4 ori pe an.

Crampa distonică a scriitorului

Simptomatologie

O tulburare specifică de inabilitate a scrisului (sau pentru cântatul la pian, bătutul la maşină sau manevrarea oricărui instrument manual) se poate datora mai multor cauze, incluzând cauze articulare, sindromul de canal carpian, mâna spastică sau ataxică, boala Parkinson sau tremorul esenţial benign. Totuşi, la unii pacienţi nu se constată nici un deficit neurologic obiectiv, cu excepţia posturii anormale a mâinii şi a braţului la scris. În mod tipic, creionul este apucat cu mare forţa şi împins în hârtie (fig. 10.11). La unii pacienţi şi braţul adoptă o postură distonică tipică, şi la aceştia sunt afectate şi alte acte motorii manuale, ca folosirea cuţitului sau a şurubelniţei. Crampa distonică a scriitorului poate fi simptomul iniţial al distoniei de torsiune generalizate, dar la adulţi ea rămâne de obicei un simptom izolat. La unii pacienţi este afectat numai scrisul, nu şi alte activităţi manuale (crampa simplă a scriitorului). Totuşi, câţiva dintre ei dezvoltă ulterior crampa distonică a scriitorului şi chiar distonii cu altă localizare, astfel că şi crampa simplă poate fi simptomul iniţial al unei distonii de torsiune.

Aceleaşi consideraţii sunt valabile şi pentru alte crampe ocupaţionale ca, de pildă, a pianistului, a toboşarului, a violonistului, a dactilografei, crampa operatorului în cod Morse (a telegrafistului), ca şi alte variate tulburări asociate unor activităţi manuale repetitive. Un punct de vedere ar fi că aceste crampe ocupaţionale sunt tulburări psihologice sau reacţii nevrotice la o situaţie profesională nesatisfăcătoare. Totuşi, este remarcabil cât de mulţi pacienţi învaţă, deşi cu mare greutate, să scrie cu cealaltă mână sau să folosească alte mijloace în activităţile lor, astfel încât să-şi poată continua munca, şi cât de mulţi dintre ei nu prezintă semnele unei afecţiuni psihiatrice. Similitudinea acestor tulburări cu distonia de acţiune ce caracterizează distonia de torsiune generalizată, ca şi apariţia lor frecventă în această boală, indică o origine neprecizată, dar foarte probabil o afecţiune a sistemului motor.

Tratament

Crampa scriitorului şi alte afecţiuni similare sunt de obicei tulburări permanente care nu răspund satisfăcător la tratamente psihiatrice, comportamentale sau medicamentoase. Într-o eră în care majoritatea oamenilor îşi câştigau existenţa ţinând un creion în mână, acestor pacienţi li se recomanda repaus şi aparent tulburările se remiteau. Astăzi, asemenea recomandări sunt inutile. Indicaţia de a scrie cu mâna cealaltă poate acoperi nevoile zilnice, de exemplu semnarea corespondenţei; dar circa 1 din 20 de pacienţi dezvoltă o tulburare similară şi la mâna nedominantă. Medicamentele au rareori efect, deoarece reacţiile adverse sunt mai supărătoare adesea decât tulburarea iniţială. Pot fi încercate trihexifenidilul şi diazepamul, dar alte droguri sunt rareori indicate. Sfatul de a folosi diverse instrumente de scris şi de a se adapta la tulburările apărute este adesea cel mai bun. Injectarea toxinei botulinice în braţul afectat îi poate ajuta pe unii pacienţi.

Blefarospasmul si distonia oromandibulară (distonia cranială)

Simptomatologie

Blefarospasmul se referă la spasme recurente de închidere a ochilor. Apare o contracţie forţată a orbicularului ocular cu durata de câteva secunde sau minute, adesea repetitivă, uneori atât de frecventă încât pacientul prezintă "orbire funcţională" (fig. 10.12). Închiderea spasmodică a ochilor apare la citit, la privitul la televizor sau la lumină puternică; ea se reduce sau dispare când pacientul este avizat sau se concentrează. Distonia oromandibulară se referă la spasme recurente ale contracţiei musculaturii gurii, limbii, mandibulei, laringelui şi faringelui, ducând la spasme de protruzie sau retracţie a buzelor, închidere sau deschidere a buzelor (fig. 10.13) şi la dificultăţi în articularea cuvintelor şi la înghiţit. Aceşti pacienţi îşi pot muşca buzele sau limba, sau chiar îşi pot disloca mandibula. Vorbirea poate îmbrăca un caracter forţat, tensionat caracteristic, iar masticaţia şi deglutiţia pot fi alterate.

Aceste două afecţiuni sunt strâns legate, căci pacientul cu blefarospasm poate evolua spre distonie oromandibulară şi viceversa. Ambele tulburări pot fi induse medicamentos, dar ele pot apărea şi ca tulburări izolate, la vârsta avansată şi fără o cauză evidentă. Alte fenomene distonice se asociază rar, dar la câţiva dintre pacienţi pot apărea torticolis, disfonie spasmodică (a se vedea mai jos), crampa distonică a scriitorului sau spasme ale diafragmului sau ale muşchilor trunchiului. Tulburările psihiatrice sunt neobişnuite la debut, dar într-o astfel de tulburare permanentă, depresia reactivă, datorită handicapului fizic şi disconfortului social, este frecventă.

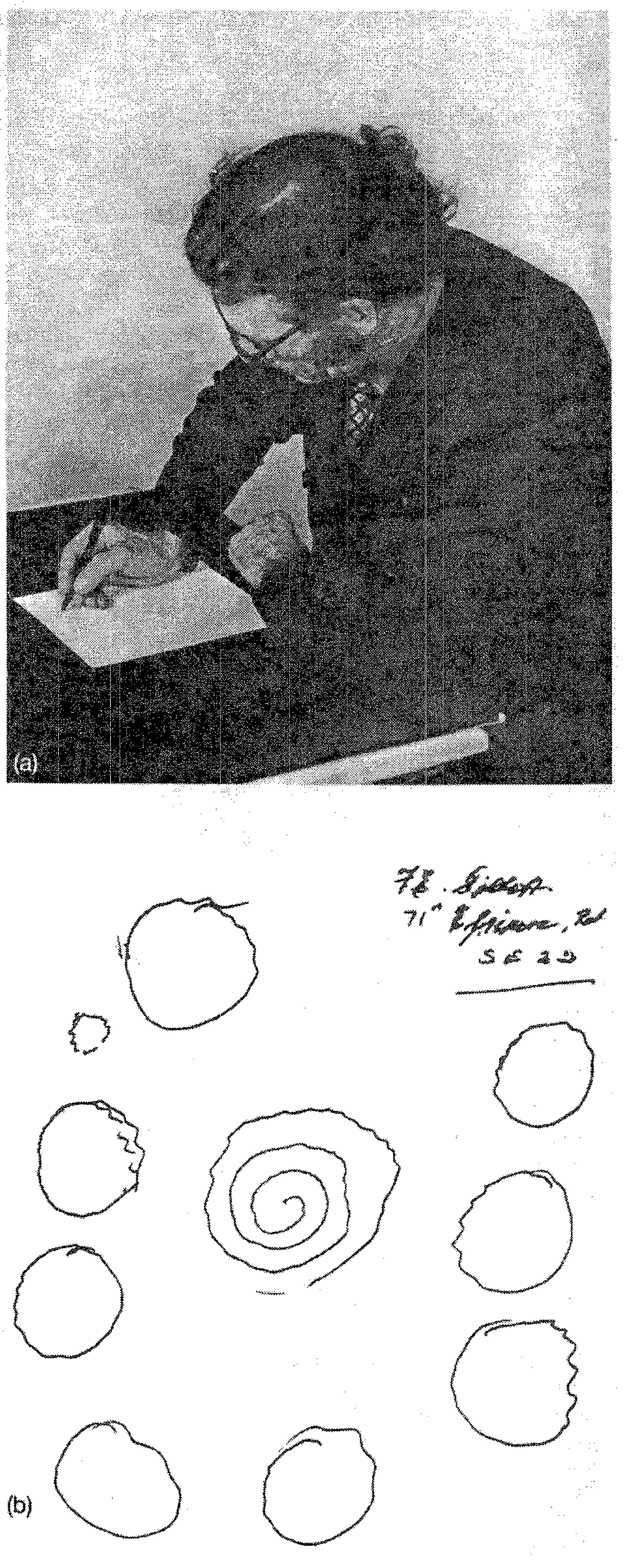


Fig. 10.11. Crampa distonică a scriitorului la un bărbat de 52 de ani: cotul drept este ridicat, degetele ţin creionul foarte strâns (*a*), astfel încât scrisul şi desenatul spiralei devin aproape imposibile.

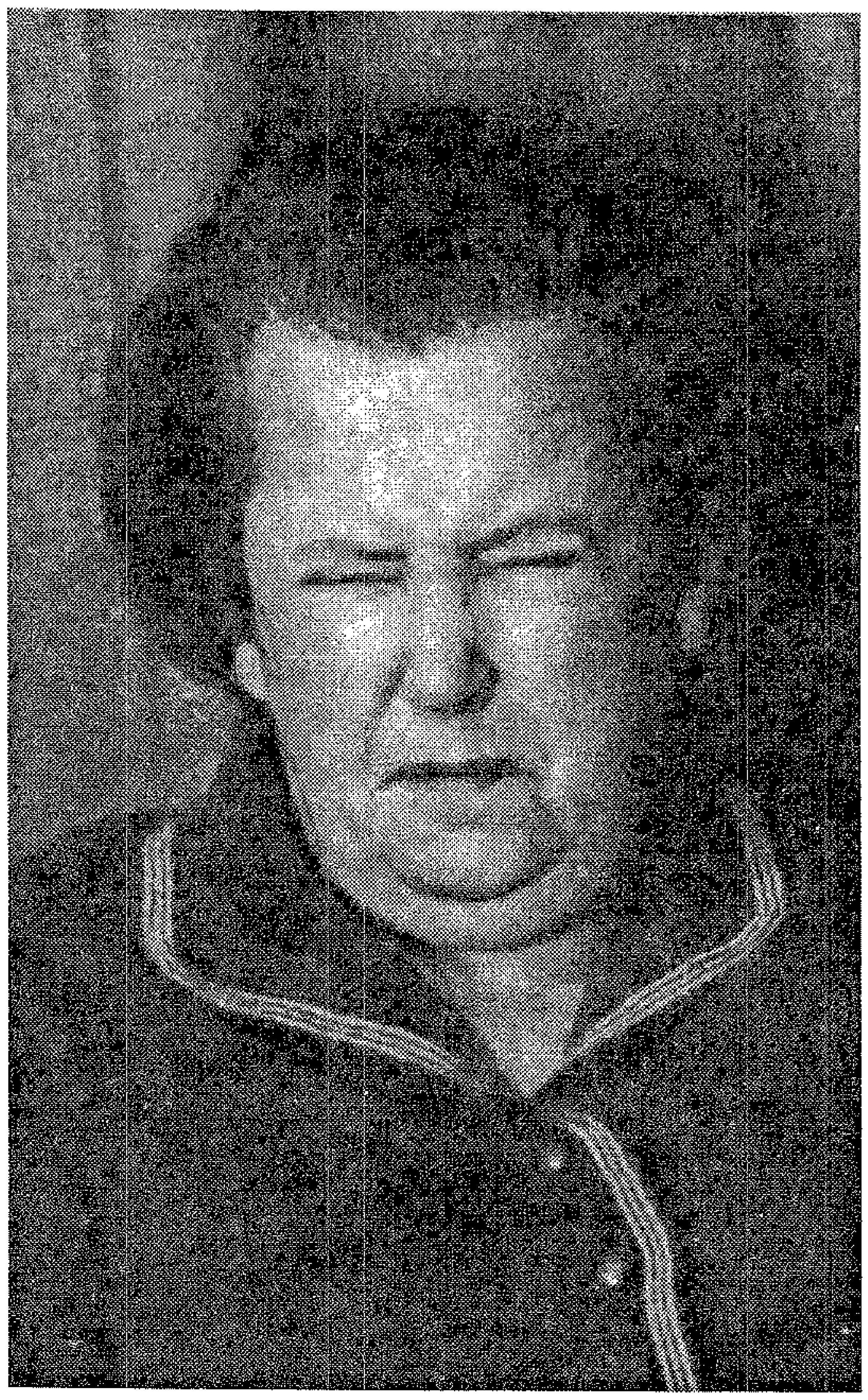


Fig. 10.12. Blefarospasm la o femeie de 57 de ani. Şi mandibula se închide forţat, cu muşcarea gingiilor; se observă, de asemenea, spasme ale orbicularului gurii, nu numai ale orbicularului ochilor.

Tratament

Din păcate, atât blefarospasmul cât şi distonia oromandibulară sunt cunoscute ca foarte greu controlabile medicamentos. Tulburările pot fi ameliorate de agenţi de tip benzhexol, iar o benzodiazepină, ca diazepamul, este utilă pentru contracararea anxietăţii. După unii, neurolepticele ca fenotiazinele sau haloperidolul, ar avea o valoare terapeutică; în alte cazuri se obţin ameliorări la tetrabenazină sau baclofen. De cele mai multe ori, aceste droguri produc parkinsonism medicamentos şi depresie, foarte supărătoare şi invalidantă, împiedicând continuarea tratamentului. Dacă există o tulburare depresivă asociată, aceasta necesită tratament corespunzător.

Pentru cei cu distonie oromandibulară nu există tratament chirurgical. Acesta poate fi util la pacienţii cu blefarospasm. Tratamentul chirurgical eficient constă în izolarea şi secţionarea ramurilor pentru orbicularis oculi ale facialului, realizând astfel paralizia ocluziei palpebrale. Operaţia trebuie să se facă bilateral, pentru a păstra simetria feţei, şi trebuie secţionate şi ramurile pentru buza superioară pentru a preveni reinervaţia şi recurenţa. Aceste metode drastice previn blefarospasmul fără a realiza paralizia pleoapelor, dar faţa rămâne inexpresivă. Ele se justifică numai la pacienţii care prezintă blefarospasm accentuat cu "orbire funcţională".

Cel mai bun tratament este injectarea de toxină botulinică în orbicularis oculi. Blefarospasmul dispare la 70 – 80% din cazuri timp de circa 3 luni, pacientul recăpătându-şi motilitatea palpetrială normală. Injecţiile pot fi repetate la nevoie. Injectarea de toxină botulinică poate controla şi unele spasme ale mandibulei.



Fig. 10.13. Distonie oromandibulară la o femeie de 42 de ani. Spasm cu deschidere forţată a gurii şi protruzia limbii.

Disfonia spasmodică

Spasmele distonice ale musculaturii corzilor vocale conduc la disfonia spasmodică, cu dificultăţi manifestate la vorbit şi cântat, uneori atât de intense încât pacientul nu mai poate comunica. Tipul cel mai frecvent afectează muşchii adductori, ducând la o vorbire strangulată, cu întreruperi şi ezitări. Mai puţin frecventă este disfonia abductorilor, care duce la o voce şoptită, cu volum redus. Diagnosticul se pune prin vizualizarea directă noninvazivă a corzilor vocale în timpul vorbirii. Disfonia spasmodică poate apărea în asociere cu distonia cranială sau generalizată, sau ca o o distonie focală izolată a adultului. Vorbirea poate fi restabilita prin injectarea toxinei botulinice în musculatura vocală hiperactivă, identificată prin electromiografie.

Distonia paroxistică

Distoniile focale încep adesea cu apariţia unei posturi sau a unui spasm distonic în timpul unei acţiuni motorii (distonie de acţiune), dar există şi forme rare de boli, de obicei familiale, cu apariţia dramatică a distoniei în atacuri intermitente, pacientul fiind asimptomatic între aceste atacuri.

Coreoatetoza paroxistică kinesigenică

Este o boală rară, transmisă autosomal dominant la peste 70% din cazuri, cu debut în copilărie sau adolescenţă, prin scurte atacuri de mişcări involuntare anormale provocate de mişcările bruşte. În mod caracteristic, pacientul observă că la ridicarea bruscă de pe scaun, la plecatul brusc din loc sau la orice gesticulare bruscă pot apărea posturi distonice, spasme de torsiune sau mişcări hemibalice. Unii pacienţi suferă căderi, dar fără pierderea conştienţei. Atacurile durează mai puţin de 5 minute, de obicei în jur de 1 minut, dar pot fi frecvente, uneori până la 100 pe zi.

Aceşti pacienţi nu au alte anomalii neurologice şi sunt normali între atacuri. Crizele epileptice de obicei nu se asociază şi EEG este normală, dar atacurile pot fi controlate cu anticonvulsivante.

Coreoatetoza distonică paroxistică

Este o altă afecţiune rară, transmisă autosomal dominant, debutând în copilărie sau adolescenţă cu atacuri spontane de posturi distonice şi spasme de torsiune, fără pierderea conştienţei, cu durata cuprinsă între 5 minute şi 4 ore. Aceste atacuri sunt de obicei rare. Nu s-a evidenţiat nici un factor precipitant imediat, dar alcoolul şi oboseala tind să crească frecvenţa episoadelor. Între atacuri aceşti pacienţi sunt normali, iar EEG este, de asemenea, normală.

În general, anticonvulsivantele nu au valoare terapeutică, dar clonazepamul poate scădea freveņța atacurilor.

***Tabelul 10.12.* Afecţiuni extrapiramidale induse medicamentos**

Tulburarea	Medicament responsabil	Grupul de vârstă susceptibil	Incidenţă	Debut după iniţierea tratamentului	Efectul înlăturării drogului	Tratament
Tremor	Bronhodilatatoare Triciclice Carbonat de litiu Cofeină	Oricare	Dependentă de doză; în jur de 35%	Rapid	Dispare	Înlăturarea drogului
Parkinsonism	Rezerpină Tetrabenazină Neuroleptice	Oricare, dar creşte cu vârsta	Dependentă de doză; în jur de 50%	Treptat, în primele luni	Dispare încet (posibil într-un an)	Anticolinergice
Distonie acută	Neuroleptice Diazoxid	Copii, adulţi tineri	2□5%	Acut, în câteva ore sau zile	Dispare	Anticolinergice Diazepam
Akatisie	Neuroleptice	Oricare	Aproximativ 30%	Gradat, în primele luni	Dispare	Anticolinergice
Diskinezia tardivă	Neuroleptice	Creşte cu vârsta	20□40%	Tardiv, dar progresiv	Se poate agrava; persistă la 40%	Întreruperea drogului Tetrabenazină

Tulburări extrapiramidale induse medicamentos

Folosirea largă a neurolepticelor antipsihotice (incluzând fenotiazine, butirofenone, thioxantine, dibutilpiperidine) a dus frecvent la tulburări extrapiramidale iatrogene. Aceste droguri, care blochează receptorii dopaminergici din ganglionii bazali şi de la alte niveluri, sunt folosite pe scară largă pentru controlul tulburărilor psihotice acute de comportament, indiferent de cauză, şi pentru prevenirea recidivelor în schizofrenie. Ele pot fi utilizate şi ca antiemetice, alături de droguri similare ca metoclopramidă, şi ca antivertiginoase. Complicaţiile neurologice majore ale acestor terapii medicamentoase sunt rezumate în tabelul 10.12.

Despre tremorul sau parkinsonismul medicamentos s-a discutat deja. Dacă neurolepticul este absolut necesar şi nu poate fi întrerupt, ca în unele afecţiuni psihiatrice, se poate asocia un anticolinergic pentru a contracara parkinsonismul iatrogen. Nu se vor administra automat anticolinergice oricărui pacient sub tratament neuroleptic.

Akatisia este o senzaţie irezistibilă şi neplăcută de nelinişte motorie, însoţită de imposibilitatea de a sta liniştit (aşezat sau în picioare), tulburări ce pot fi în mod greşit atribuite unei recurenţe de comportament psihotic. Aceşti pacienţi nu numai că se plâng de nelinişte motorie, dar chiar prezintă mişcări stereotipe, akatisii repetitive, în special la membrele inferioare. Akatisia se remite la întreruperea neurolepticului sau la reducerea suficientă a dozelor. De obicei, akatisia nu răspunde la anticolinergice, dar poate fi diminuată de benzodiazepine sau propranolol.

Reacţiile distonice acute constau în crize oculogire, trismus, retracţia gâtului sau torticolis şi pot fi luate drept tetanos sau meningită. Deşi rare, reacţiile distonice acute pun probleme de diagnostic în serviciile de urgenţă. Cei neavizaţi pot considera aceste posturi sau mişcări bizare drept comportament isteric. Distonia acută dispare rapid la injectarea intravenoasă a unui anticolinergic sau a unei benzodiazepine.

Diskineziile cronice tardive sunt cele mai serioase complicaţii, căci ele pot persista chiar după înlăturarea drogului. Circa 20 % dintre pacienţii aflaţi în tratament cronic cu neoroleptice prezintă diskinezii tardive. Sindromul caracteristic este cel al unor grimase orofaciale cu plescăitul buzelor şi protruzia limbii (diskinezie orolinguală), însoţite de balans al trunchiului şi coree distală a mâinilor şi picioarelor. La pacienţii mai tineri, tabloul poate fi dominat de distonii axiale şi craniale (distonie tardivă). Diskineziile tardive apar de obicei după mai mult de 6 luni de tratament neuroleptic, incidenţa lor fiind proporţională cu gradul de expunere la neuroleptice şi cu vârsta pacientului. Diskineziile tardive se agravează adesea în primele săptămâni după întreruperea administrării drogului cauzal, sau chiar pot apărea pentru prima dată în acest moment. După întreruperea drogului, diskineziile tardive dispar la 60% sau la mai mulţi dintre pacienţi în următorii trei ani, dar în restul cazurilor ele continuă să se manifeste la fel ca înainte. Diskineziile tardive sunt greu de tratat. Indicaţia de administrare a neurolepticului trebuie reevaluată în aceste cazuri, şi dacă este posibil se va întrerupe acest medicament. Totuşi, mulţi pacienţi psihiatrici, în special schizofrenicii cronici, au indicaţie de terapie neuroleptică de lungă durată pentru a preveni recăderile bolii. Neurolepticele au toate aceeaşi tendinţă la producerea acestor efecte adverse, cu o singură excepţie: clozapina (a se vedea mai jos). Totuşi, unii specialişti recomandă trecerea pe sulpirid sau tioridazin atunci când este absolut necesară continuarea tratamentului neuroleptic. Anticolinergicele tind să agraveze diskineziile orolinguale, dar pot ameliora distonia tardivă. Baclofenul poate fi util în unele cazuri. Drog recent introdus, clozapina este un neuroleptic eficient şi are mult mai puţin tendinţa de a produce reacţii adverse extra-piramidale. Din păcate, a produs în unele cazuri depresie medulară, astfel că nu se poate administra decât sub supraveghere hematologică şi psihiatrică riguroasă.

S-a remarcat că multe alte droguri pot produce diskinezie tardivă (vezi tabelele 10.6–10.10) şi s-a pomenit deja despre levodopa, care poate da orice formă de diskinezie la parkinsonienii trataţi. Probabil că în majoritatea cazurilor aceste diskinezii iatrogene se datorează efectelor asupra mecanismelor dopaminergice din nucleii bazali, ducând la hiperactivitate dopaminergică, contrastând cu sindromul rigido-akinetic realizat prin depleţia sau blocada dopaminergică.

Bibliografie

Generală

Jankovic, J. (ed.)(1984). *Movement disorders*. În: *Neurologic clinics*, vol.2. pp. 415-634.W.B. Saunders, Philadelphia.

Marsden, C.D. and Fahn, S. (ed.)(1982) *Movement Disorders*. Butterworth, London.

Marsden, C.D. and Fahn, S. (1987). *Movement Disorders II*, Butterworth, London.

Marsden, C.D. and Fahn, S. (1994). *Movement Disorders III*, Butterworth, London.

Vinken, P.J. and Bruyn, G.W. (ed.) (1968). *Diseases of the basal ganglia*. În: *Handbook of clinical neurology*. Vol. 6. pp. 1-878. North-Holland, Amsterdam.

Vinken, P.J. and Bruyn, G.W., and Klawans, H.L. (ed.) (1986). *Extrapyramidal disorders*. În: *Handbook of clinical neurology*. Vol.49. North-Holland, Amsterdam.

Weiner, W.J. and Lang, A.E. (1989). *Movement disorders. A comprehensive survey*. Futura, New York.

Boala Parkinson şi alte sindroame rigido-akinetice

Bannister, R. and Mathias, C.J. (1992). *Autonomic failure*. Oxford University Press.

Hoehn, M.M. and Yahr, M.D. (1967). *Parkinsonism: onset, progression, and mortality*. În: *Neurology* 17, 427.

Jenner, P., Schapira, A.H.V., and Marsden, C.D. (1992). *New insights into the cause of Parkinson's disease*. În: Neurology 42, 2241-50.

Lindvall, O., et al. (1990). *Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease*. În: *Science* 247, 574-7.

Maher, E.R. and Lees, A.J. (1986). *The clinical features and natural history of Steele-Richardson-Olszewski (progressive supra-nuclear palsy)*. În: *Neurology* 36, 1005.

Marsden, C.D. and Parkes, J.D. (1976). *"On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy*. În: *Lancet*, i, 292.

Marsden, C.D. and Parkes, J.D. (1977). *Succes and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease*. În: *Lancet* ii, 345.

Pearce, J.M.S. (1992). *Parkinson's disease and its management*. Oxford University Press.

Quinn, N. (1993). *Multiple system atrophy*. În: *Movement disorders III* (ed. C.D. Marsden and S. Fahn). pp. 262-281. Butterworths, London.

Riley, D.E., et al. (1990). *Cortical-basal ganglionic degeneration*. În: *Neurology* 40, 1203.

Rinne, U.K. (1986). *Dopamine agonists as primary treatment in Parkinson's disease*. În: *Advances in Neurology* 45, 519-23.

Scheinberg, I.H. and Sternleib, I. (1982). *Wilson's disease*. W.B. Saunders, Philadelphia.

Shaw, K.M., Lees, A.J. and Stern, G.M. (1980). *The impact of treatment with Levodopa on Parkinson's disease*. În: *Quarterly Journal of Medicine*, New Series 59, (195), 283-93.

Shoulson, I. (1989). *Deprenyl and tocopheral antioxidative therapy of Parkinsonism*. În: *New England Journal of Medicine* 321, 1364-71.

Stern, G. (ed.) (1990). *Parkinson's disease*. Chapman and Hall, London.

Tanner, C.M. and Langston, J.W. (1990). *Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review*. În: *Neurology* 40, (Suppl.3), 17-30.

Tremor

Elble, R.J. (1986). *Physiological and essential tremor*. În: Neurology 36, 225-31.

Findley, L.J. and Capildeo, R. (1984). *Movement disorders. Tremor*. Macmillian, London.

Larsen, T.A. and Calne, D.B. (1983). *Essential tremor*. În: *Clinical Neuropharmacology* 6, 185.

Lou, J.S. and Jankovic, J. (1991). *Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients*. În: *Neurology* 41, 234.

Coreea

Barbeau, A., Chase, T.N., and Paulsen, G.W. (ed.) (1972). *Huntington's chorea*, 1872-1972. În: Advances in Neurology 1, 1-801.

Chase, T.N., Wexler, N.S. and Barbeau, A. (ed.) (1979). *Huntington's disease*. În: *Advances in Neurology* 23, 1-801.

Hardie, R.J., *et al.* (1991). *Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases*. În: *Brain* 114, 13-49.

Hayden, M.R. (1991). *Huntington's chorea*. Springer-Verlag, Berlin.

Klawans, H.L., *et al.* (1976). *Treatment and prognosis of hemiballismus*. În: *New England Journal of Medicine* 295, 1348-50.

Martin, J.B. and Gusella, J.F. (1986). *Huntington's disease. Pathogenesis and management*. În: *New England Journal of Medicine* 315, 1267-76.

Meissen, G.J. *et al.* (1988). *Predictive testing for Huntington's disease with use of linked DNA marker*. În: *New England Journal of Medicine* 318, 535-42.

Nausieda, P.A., Grossman, B.J., Koller, W.C., Weiner, W.J., and Klawans, H.L. (1980). *Sydenham's chorea: an update*. În: *Neurology* 30, 331-4.

Mioclonii şi ticuri

Brown, P., Thomson, P.D., Rothwell, J.C., Britton, T.C., Day, B.L., and Marsden, C.D. (1991). *The hyperekplexias and their relantionship to the normal startle reflex*. În: *Brain* 114, 1903-28.

Fahn, S., Marsden, C.D., and Van Woert, M. (1986). *Myoclonus*. În: *Advances in Neurology* 43, 1-709.

Jankovic, J. and Fahn, S. (1986). *The phenomenology of tics*. În: *Movement disorders* I, 17-26.

Lees, A.J. (1987). *Tics*. Churchill Livingstone, London.

Robertson, M.M. (1989). *The Gilles de la Tourette syndrome: the current status*. În: *British Journal of Psychiatry* 154, 147-69.

Shapiro, A.K., Shapiro, E.S., Bruun, R.D., and Sweet, R.D. (1978). *Gilles de la Tourette syndrome*. Raven Press, New York.

Distonii

Eldridge, R. and Fahn, S. (ed.) (1976). *Dystonia*. În: *Advances in Neurology* 14, 1-474.

Fahn, S., Marsden, C.D., and Calne, D.B. (1986). *Dystonia 2*. În: *Advances in Neurology* 50, 1-691.

Marsden, C.D. and Quinn, N.P. (1990). *The dystonias*. În: *British Medical Journal 300*, 139-44.

11. Durerea de cap

J.M.S. PEARCE
(*Traducerea: Virgil Apostol*)

Pentru a înțelege durerea de cap trebuie cunoscute mecanismele apariției ei și cauzele care deteriorează echilibrul normal, fiziologic. Abordarea clinică se bazează pe analiza detaliată a simptomelor și pe o examinare neurologică obiectivă completă. Investigațiile speciale se fac numai unui număr restrâns de pacienți și anume: celor care au simptome și semne sugestive pentru o patologie organică, celor cu semne clinice semnificative (de exemplu, edem papilar pentru hipertensiunea intracraniană sau o arteră temporală dilatată și congestivă pentru arterita temporală), celor care nu răspund la tratamentul medical convențional și celor cu progresia în timp a semnelor fizice.

Durerea de cap poate fi acută (sugestivă pentru iritația meningeală sau – mai rar – pentru hipertensiunea intracraniană), recurentă (ca în migrene) sau cronică (ca în cefaleea tensională).

Tabelul 11.1 ilustrează comparativ cele mai frecvente cauze ale durerilor de cap cronice sau recurente pe grupe de vârstă.

***Tabelul 11.1.* Durerea de cap recurentă și cronică la grupe de vârstă diferite**

Copii (3 – 16 ani)	Adulți (17 – 65 ani)	Vârstnici (peste 65 ani)
Migrena Psihogenă (oboseală) Posttraumatică Tumorală (rară, cu excepția tumorilor de fosă posterioară)	Cefaleea tensională Migrena Cefaleea în ciorchine Tumorală /hematom subdural Cervicogenică Boala Paget Glaucomul	Cervicogenică Arterite craniene Cefaleea tensională persistentă Migrena persistentă Cefaleea „în ciorchine" (rară) Tumorală/ hematom subdural Boala Paget Glaucomul Cefaleea de somn

Mecanisme

Mare parte din arahnoidă, ependimul ventricular și parenchimul cerebral sunt insensibile la durere. Tracțiunea sau presiunea directă exercitate asupra nervilor cranieni având în componență fibre aferente somatice vor determina apariția durerii. Structurile sensibile la durere includ dura, arterele, sinusurile venoase, timpanele, sinusurile paranazale, ochii și coloana vertebrală cervicală. Principalii factori precipitanți ai durerii sunt distensiunea, tracțiunea și modificările inflamatorii ale vaselor sanguine și ale durei. Inervația senzitivă a acestor structuri este asigurată de nervul trigemen și de cei trei nervi spinali cervicali superiori. Deplasarea acestor structuri de către procese tumorale, abcese sau hematoame, precum și scăderea presiunii LCR, de exemplu după puncții lombare, pot produce durerea; o durere pulsatilă este obișnuită în multe leziuni intracraniene, ea fiind mediată de fibre aferente care ajung la talamus și la cortex prin conexiunile corespunzătoare. Migrena este cea mai comună durere vasculară.

Dacă leziunile generatoare de durere se află în fosa cerebrală anterioară sau mijlocie, durerea referită prin ramurile trigemenului este resimțită în ochiul și regiunea frontală ipsilaterală; dacă același tip de leziune se află în fosa posterioară sau la nivelul coloanei cervicale superioare, durerea referită prin intermediul primilor trei nervi spinali cervicali este resimțită în regiunea occipitală și în ceafă. Tumorile supra- și infratentoriale pot determina apariția unei dureri frontale prin hidrocefalia obstructivă secundară, care destinde ventriculii laterali cu deplasarea vaselor adiacente pereților acestora. Hernierea amigdalelor cerebeloase produce o durere referită în ceafă.

Puține dureri de cap nu produc stări anxioase care pot amplifica expresia clinică primară.

Durerea referită și cefaleea prin contracție musculară

Structurile orbitei, sinusurile paranazale și dinții determină apariția unor dureri referite via ramuri ale nervului trigemen în frunte și regiunile temporale. Exemplele tipice sunt sinuzitele și durerile dentare, dar același tip de dureri frontotemporale poate fi determinat de glaucom, celulite orbitale și tromboze de sinus cavernos. Durerile sunt exacerbate de contracția secundară involuntară a mușchilor faciali și ai scalpului, provocatoare de "cefalee tensională", care este generalizată și care poate masca sursa primară a durerii.

Cefaleea tensională primară este psihogenă, mecanismele ei nefiind în întregime înțelese. Întinderea terminațiior nervoase sensibile la durere din mușchi și compresia și tracțiunea vaselor scalpului sunt cauze principale pentru acest tip de durere de cap temporar ameliorată de infiltrații anestezice locale aplicate pe ramuri ale trigemenului sau pe nervii cervicali superiori, ameliorare care atestă căile durerilor referite în această situație patologică.

Nevralgiile craniene

Nevralgiile „idiopatice" de nerv trigemen și de nerv glosofaringian se consideră a fi expresia unor leziuni iritative ale acestora, produse prin compresii microvasculare date de tortuozități ale vaselor fosei posterioare, care produc dureri cu localizare anatomică strictă (vezi subcap. 3.6). Calitatea durerii este similară când nevralgiile sunt secundare sclerozei multiple sau compresiunilor extrinseci.

Nevralgia postherpetică este un exemplu clasic de durere secundară unui proces lezional iritativ de natură inflamatorie; evoluția sa prelungită se pare că este datorată unei „componente centrale" legată de facilitarea unor circuite ale durerii din formația reticulată către talamus.

În afara acestor nevralgii craniene localizate, sediul durerii de cap nu este un indiciu al originii sale. Durerea vasculară, pulsatilă, este accentuată de medicația vasodilatatoare, alcool, efort fizic, tuse și strănut. Totuși, acest fapt, deși tipic pentru migrenă, nu este absolut specific, pentru că o cefalee vasculară sau hidrodinamică poate semnala o tumoră sau o hidrocefalie la debut.

Reflexul trigeminovascular (fig. 11.1)

Acest mecanism este probabil comun multor cauze de cefalee. Pe calea aferentă există un „centru" medular cervical

superior. Fibrele pentru durere coboară în rădăcina spinală a nervului trigemen până la C_2, unde converg cu aferențele de la C_1–C_3 pe neuronul de ordinul doi. Această dispoziție asigură o cale pentru medierea durerii de la cap la ceafă și viceversa. Nucleii rafeului și locus coeruleus proiectează rostral la cortex și caudal ca parte a circuitului endogen de control al durerii. Stimularea acestor nuclei ai trunchiului cerebral și a complexului trigeminal crește fluxul sanguin extracranian prin conexiunile reflexe cu componenta parasimpatică a nervului facial, ganglionii otic și sfenopalatin, via marele nerv petros superficial. Astfel se constituie o legătură între mecanismele neurale și vasculare, baza „reflexului trigeminovascular".

Stimularea antidromică a fibrelor trigeminale de pe vasele de sânge determină extravazare plasmatică la nivelul durei. Extravazarea plasmei este stimulată de fibre senzitive perivasculare, care eliberează neurokinina A, calcitonina G legată de peptide și substanța P. Stimularea nervului trigemen produce, de asemenea, o creștere măsurabilă a acestor peptide în sinusurile venoase. Agoniștii de 5-hidroxitriptamină (5 HT_1) – ergotamina, sumatriptanul – blochează receptorii determinând constricția vaselor piale și ale durei, împiedicând extravazarea plasmei. Acțiunea prejoncțională a receptorilor 5HT asupra axonilor trigeminovasculari mediază afectul antimigrenos al ergotaminei și sumatriptanului.

Totuși, stimulul inițial sau cauza atacului nu este întotdeauna evident și importanța reflexului trigeminovascular rămâne neclară.

Migrena

Definiție

Migrena clasică; sinonim: migrena cu aură (20% din pacienți)

Aceasta este o tulburare paroxistică cu durere de cap deseori unilaterală la debut, asociată cu grețuri, anorexie și de multe ori vărsături; este precedată sau acompaniată de tulburări vizuale, senzoriale, motorii sau de dispoziție și este deseori familială.

Migrena comună; Sinonim: migrena fără aură (75% din pacienți)

Constă din paroxisme similare de durere de cap, fără aură. Cele două tipuri de atacuri migrenoase pot să apară în episoade diferite la același pacient. Între atacurile migrenoase pacienții au în mod obișnuit cefalee tensională, fapt care trebuie corect identificat de medic pentru a preveni tratamente inadecvate.

Variante migrenoase

Apar la 5% dintre pacienții cu migrenă.

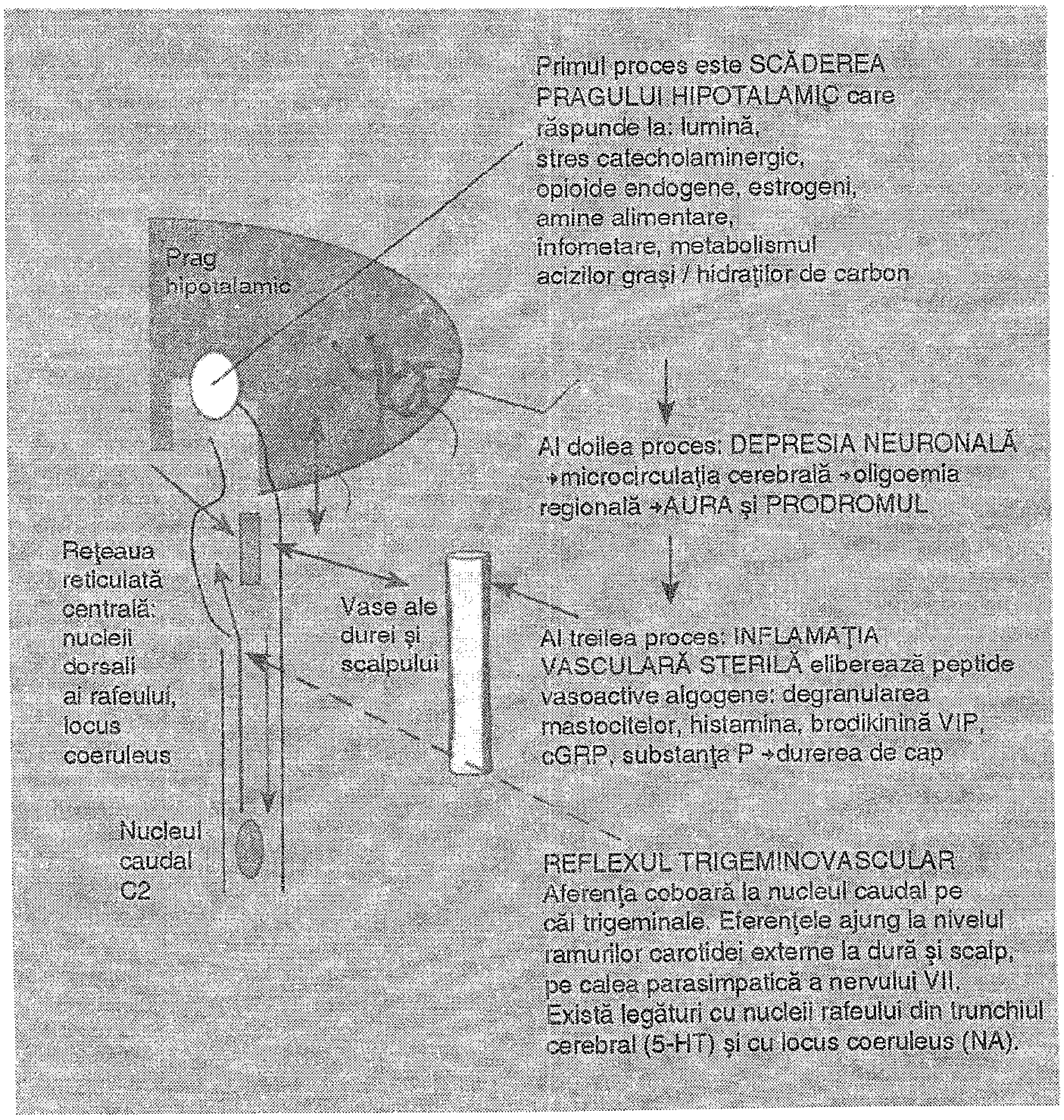


Fig. 11.1. Mecanismul ipotetic al migrenei clasice.

Prevalența

Migrena este o suferință frecventă, care afectează aproximativ 20% dintre femei și 15% dintre bărbați, într-un anumit moment al vieții lor. Totuși, multe atacuri nu sunt incapacitante, iar jumătate din pacienți nu recurg niciodată la ajutorul medicului.

Aspecte clinice

Frecvența atacurilor migrenoase variază de la 1–2 pe săptămână până la câteva pe parcursul întregii vieți. Durerea de cap zilnică nu este niciodată migrenoasă.

În copilărie

La o treime din pacienți, primele atacuri apar înaintea vârstei de 10 ani. Diagnosticul poate fi omis dacă copilul este incapabil să descrie corect durerea de cap și (unde este cazul), aurele sau poate fi incorect sub diferite denumiri: „atacuri biliare", „sindrom periodic" sau „acidoză". Copiii migrenoși pot fi palizi, cu facies suferind, fără vlagă, inerți, acuzând uneori dureri abdominale fără localizări tipice pentru vreo suferință abdominală. Durerea de cap și vărsăturile sunt de obicei prezente, iar febra poate ajunge uneori la 38,5^{0}C. Adenitele mezenterice și apendicita pot fi avute în vedere, dar episoadele autolimitate în timp pledează pentru migrena abdominală.

La adulți

La peste 80% dintre migrenoși, primele atacuri apar înainte de 30 ani, iar acest diagnostic ar trebui să rămână cu un semn de întrebare când debutul este după 40 ani. Unii subiecți au câteva atacuri în cursul vieții, cei mai mulți având câteva atacuri pe an. Promisele remisiuni la menopauză nu se bazează pe argumente solide, deși atacurile tind să se rărească după vârsta de 50 ani, când cefaleea poate să dispară, rămânând din întreg atacul numai aura (fig. 11.2). Sarcina determină remisiuni în 70% din cazuri. Contraceptivele orale pot determina exacerbări ale migrenelor sau complicarea lor cu infarcte cerebrale.

Prodroamele migrenoase au probabil origine hipotalamică. Ele constau în căscat, euforie, impetuozitate sau depresie, letargie, uneori cu pofte culinare de nestăpânit sau dezgust alimentar, stări care preced atacul cu 24 ore.

Aura este de obicei vizuală, constând din sclipiri scurte, zig-zaguri, sfere sau filamente luminoase care apar la periferia câmpului vizual și iradiază centripet sau invers, cu apariție centrală și deplasare lentă spre periferie. Fragmentări, contururi zimțate (în „dinți de fierăstrău") cu sau fără scotoame centrale tip „geam înghețat", micropsii și metamorfopsii (sindromul „Alice în Tara minunilor") sunt percepții distorsionate comune. Vederea vag neclară nu este migrenoasă. Tipic, aura durează 30 minute, după care apare durerea de cap. Atacurile pot începe cu parestezii ale mâinilor, feței, buzelor sau limbii. Extinderea paresteziilor este lentă și nu trebuie confundată cu extinderea mai rapidă a crizelor jacksoniene senzitive. Scăderea de forță musculară, neîndemânarea, uneori o hemipareză cu sau fără tulburări de vorbire de tip afazic pot apărea (cazul migrenei hemiplegice).

Durerea de cap este, în mod obișnuit dar nu exclusiv, unilaterală. Ea începe în veghe, în timpul zilei, și mai rar poate trezi pacientul din somn. Descrisă tipic ca o durere vie, pulsatilă, ea poate fi uneori o durere surdă, nespecifică și deseori pacienții se pot plânge de o presiune în bandă în jurul capului. Această senzație nu trebuie confundată cu cefaleea tensională, care nu are caracterul paroxismal migrenos și care nu este asociată cu manifestări ca fotofobia, fonofobia, aura migrenei clasice însoțită de obicei de prostrație și de vărsături.

Grețurile și vărsăturile apar în perioada de maximum de durere. Aceasta poate fi calmată de vărsături, după care urmează somnolența cu intrarea în somn, care marchează sfârșitul episodului dureros și care face parte din configurația atacului tipic. Diareea, frisoanele, paloarea, leșinul, retenția de lichide sau congestia feței pot complica aspectul clinic. Toate activitățile viguroase sunt evitate de bolnav; lumina și zgomotele agravează suferința, de unde și tendința bolnavului de a se retrage la pat într-o încăpere obscură. Majoritatea atacurilor se sfârșesc lent în 24–48 ore, iar la copii atacurile durează numai 2–6 ore.

Atacurile se pot înrăutăți la menopauză, dar, în general, frecvența și intensitatea durerii de cap diminuează. Aceasta poate să dispară complet, rămânând numai aura („migraine sine cephalgia"). Mecanismul acestei transformări nu este cunoscut. Migrena care debutează la persoane vârstnice implică prezența aterosclerozei, a bolii tromboembolice.

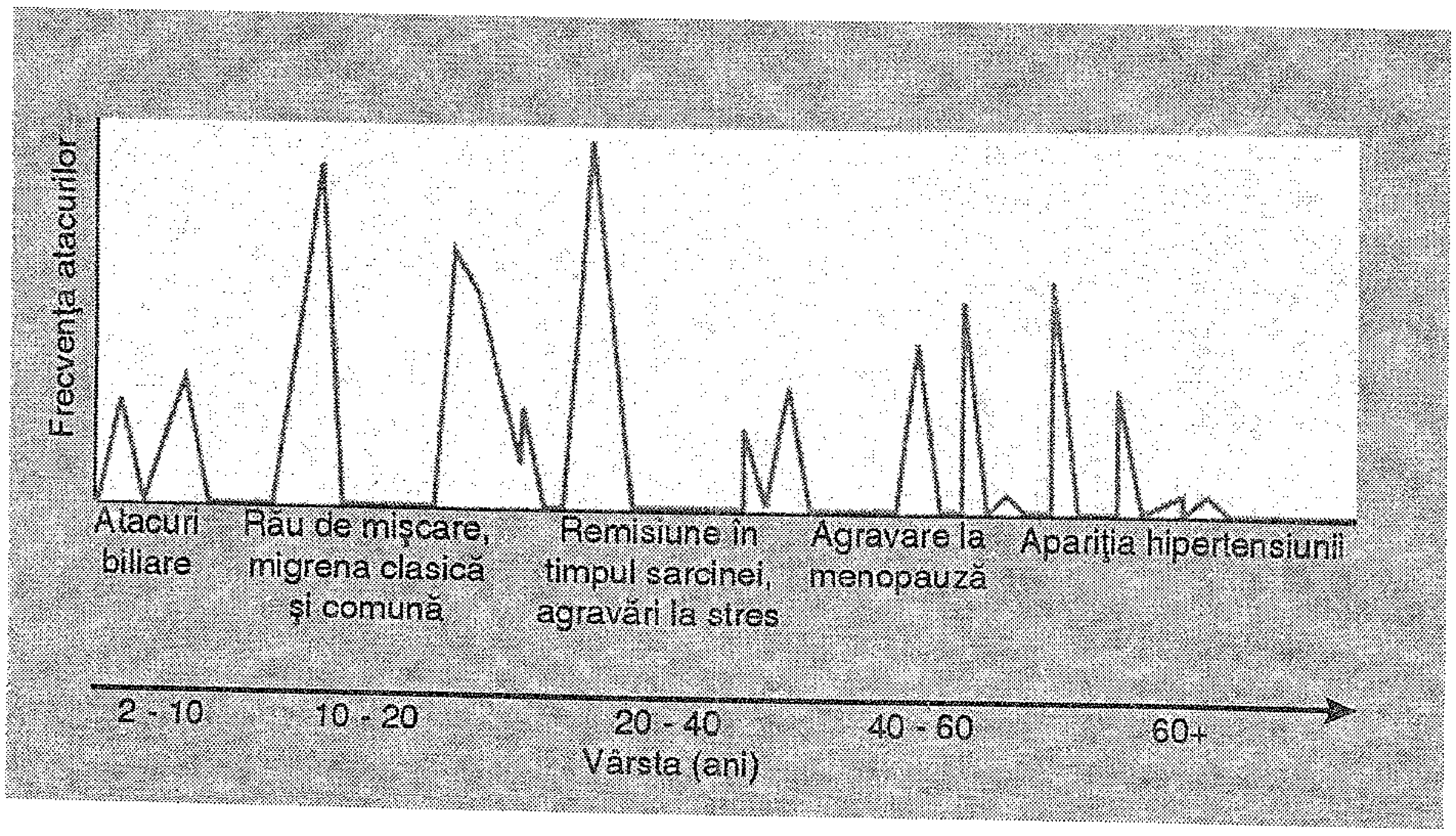


Fig. 11.2. Schema tipică a atacurilor migrenoase de-a lungul vieții.

Etiologie

Modelul fazic și diversitatea agenților precipitanți (tabelul 11.2) sugerează o tulburare cerebrală și nu una vasculară primitivă. Factorii genetici sunt implicați în 70% din cazuri, dar ei nu se manifestă mendelian. Distensiunea arterelor durei mater și a celor ale scalpului, însoțită de pulsatilitate crescută și de eliberarea unor peptide vasoactive generatoare de durere sunt verigi în relație cu durerea. Simptomele aurei pot fi corelate cu depresiunea extensivă a activității neuronale (teoria lui Leão) urmată de extensiunea secundară a oligoemiei regionale (fig. 11.2).

Tabelul 11.2. **Factorii precipitanți ai migrenei**

Anxietatea
Relaxarea după stres
Efortul fizic (în special fotbalul)
Modificările în modelul somnului
Lumina puternică
Regimul alimentar (omisiunea meselor)
Alcoolul
Intoleranțele alimentare specifice
Contraceptivele orale
Menstruația

Idiosincraziile și alergiile alimentare, vinul roșu, anumite amine alimentare (de exemplu tiramina) și omisiunea meselor sunt de obicei factori precipitanți ai crizelor, dar nu sunt cauze ale acestora. Rolul factorilor hormonali este important dar încă nedescifrat; pentru acest rol pledează cele 70% remisiuni ale migrenei în sarcină, precum și agravarea ritmată de menstruație și cea datorată utilizării contraceptivelor orale. Agravarea migrenei de către factori emoționali și de oboseală este importantă dar acești factori nu pot fi considerați cauzali. Serotonina plachetară este scăzută în aură; au fost comunicate alte anomalii biochimice ale opioidelor, prostaglandinelor și ale diverselor peptide, dar faptele nu sunt armonios explicate.

Migrena este determinată de un mecanism cerebral (neural) primar cu prag de apariție fluctuant, care determină tipul și evoluția în timp a atacurilor. Mecanismul neural activează reflexul trigeminovascular (a se vedea mai sus) cu eliberare de amine vasogene din pereții vaselor de sânge, care produc distensia pulsatilă și durerea.

Mecanismul cerebral este dependent de dispoziția de moment, de emoții, de oboseală, de relaxare, de modificări hormonale precum și de stimuli periferici ca lumina puternică, zgomote și posibil de modificări meteorologice. Pragul acestui mecanism este influențat de funcția hipotalamică care, la rândul ei, este modulată de cicluri sezoniere și alte bioritmuri și de factori hormonali (agravare cu contraceptive orale și ameliorare în sarcină). Personalitatea și variația comportamentală și de dispoziție influențează, de asemenea, modelul crizelor și al remisiunilor.

Tratament

Stabilirea obiceiurilor individuale, datele asupra profesiei, asupra personalității, asupra stresurilor sunt importante. Cunoașterea factorilor precipitanți se poate realiza cu ajutorul unei agende și ei ar trebui eliminați atunci când este posibil, (tabelul 11.2). Un beneficiu ar putea fi obținut prin asigurarea pacientului de benignitatea suferinței sale, cu sfaturi de a o accepta, având însă în vedere evitarea situațiilor stresante. În general, bunele raporturi interpersonale favorizează efectul placebo al tuturor terapiilor folosite.

Tratamentul simptomatic

Acest tratament trebuie individualizat (tabelul 11.3). Când este posibil, se vor asigura repausul, obscuritatea și liniștea dorite de pacient, suplimentate de anelgezice simple (paracetamol 1 g sau aspirină 0,6 g) sau antiinflamatoare nesteroidice ca naproxenul, 500 mg. Adăugarea cafeinei și spasmoliticelor la medicamentele de mai sus face tratamentul mai scump, dar fără beneficii în plus. Codeina, 15–30 mg, poate ajuta suplimentar la controlul durerii. Analgezicele ar trebui luate imediat, la inceputul atacului și apoi repetate la nevoie (la 4 – 6 ore). Absorbția aspirinei și paracetamolului este facilitată dacă o dată cu ele sau după 10 minute se administrează 10 mg metoclopramid sau 10–20 mg domperidon. Aceste droguri evită staza gastrică și sunt antiemetice. În vărsături severe se administrează pe cale rectală domperidon, proclorperazină sau clorpromazină. Ergotamina este eficientă în 50% din cazuri dar, fiind greu absorbită oral, ar trebui administrată în supozitoare sau prin inhalații (Medihaler – Ergotamine®, 0,36 mg/puf). Dacă o doză unică nu este eficientă, nu se va repeta. Ergotamina nu are efect profilactic și când este folosită în exces determină obișnuința, putând să apară durerea de cap indusă de ergotamină. Această situație poate fi confundată cu statusul migrenos, iar când se ajunge într-o astfel de situație ergotamina trebuie eliminată.

Sumatriptanul este un agonist selectiv al $5HT_1$ (similar ergotaminei), care determină vasoconstricție și reducerea extravazării plasmei din vasele durale. O doză de 6 mg subcutanat sau 100 mg oral asigură controlul prompt al simptomelor la 60–70% dintre pacienți, dar durerea de cap recidivează (uneori mai puternic) în 1/3 din cazuri. Acest tratament scump poate fi repetat.

Măsurile prezentate anterior sunt simptomatice și nu curative; cererile pacienților pentru injecții cu anelgezice opioide trebuie descurajate.

Tabelul 11.3. **Tratamentul migrenei**

De evitat	Profilactic*	Simptomatic
Factori fizici	Ciproheptadină	Oral
Lumini puternice	Pizotifen	Aspirină sau paracetamol cu metoclopramid Sumatriptan
Omisiuni ale meselor	Pizitofen	Rectal (supozitoare) cu: Ergotamină, Clorpromazină
Oboseala	Propanolol	
Indisciplină a somnului	Metisergid	
Dietetici	Amitriptilină	Inhalații
Precipitanți individuali		Ergotamină „Medihaler“
Tiramină(?) - în brânză		Intramuscular**: Codeină, Clorpromazină, Proclorperazină
Feniletilamină(?) - în ciocolată		
Alcool		
Nitrat de sodiu		
Glutamat monosodic		

* La crize mai frecvente de 2 pe lună.
**Foarte rar întrebuințat.

Profilaxia

Profilaxia trebuie încercată dacă atacurile sunt mai frecvente de două pe lună. Acupunctura, hipnoza și tehnicile de biofeedback pot fi utile în unele cazuri, dar generalizarea aplicării lor este privită cu scepticism. Profilaxia tinde să reducă frecvența crizelor

şi nu să vindece. La pacienţii stresaţi sau cu anxietate exacerbată se poate administra seara, deseori cu efecte favorabile 50–100mg amitriptilină (în doze progresive). Nu se ştie care din efectele ei (sedativ, antidepresiv, antiserotoninergic sau blocant de ioni de calciu) este implicat. Propranololul, atenololul şi metoprololul sunt eficiente în aproximativ 60% din cazuri şi sunt mai active la persoanele tensionate psihic, cu hipertensiune arterială, cu tahicardii şi semne fizice de hipertonie simpatică. Acţiunea lor este corelată cu receptori cuplaţi la mesagerii intracelulari, pentru reducerea vasoconstricţiei reflexe, reducerea descărcărilor simpatice, a stabilizării de membrană şi pentru reducerea activării eliberării serotoninei din plachete.

Inhibitorii serotoninei (5HT) au valoare în 60–70 % din cazuri. Ciproheptadina, în doza de 4 mg de 3 ori pe zi, inhibă canalele de calciu şi activitatea histaminei şi serotoninei. Pizotifenul, în doza de 0,5 mg de 3 ori pe zi sau 1,5 mg la culcare, este moderat eficient şi lipsit de riscuri, având totuşi un efect sedativ şi de creştere în greutate. Metisergidul, 1–2 mg de 3 ori pe zi, este cel mai puternic medicament din acest grup, dar ar trebui folosit numai sub supraveghere medicală în spital şi numai pe perioade care să nu depăşească 3–4 luni. La folosire mai îndelungată provoacă fibroze pleurale, pericardice şi retro-peritoneale, efecte secundare serioase care însă, de obicei, regresează la încetarea administrării. Ischemia miocardică şi vasculară periferică este o complicaţie rară. Antagoniştii de calciu (Flunnarizine*, verapamil) şi valproatul de sodiu sunt consideraţi a avea efecte profilactice utile.

Migrena menstruală

Migrena care apare exclusiv cu menstruaţia este neobişnuită, dar poate fi ameliorată de estrogeni (în plasture sau implante). Migrena din perioada intermenstruală şi agravată de menstruaţie este obişnuită (35%) dar, de obicei, rezistentă la diuretice şi tratamente hormonale.

Cefaleea „în ciorchine“

(Sinonime: nevralgia migrenoasă, sindromul Harris, sindromul Horton).

Aspecte clinice

Este un sindrom clinic, distinct faţă de migrenă, care afectează predominant bărbaţii (10/1). Începe la orice vârstă dar mai frecvent între 20 şi 50 ani şi se caracterizează prin atacuri zilnice de durere de cap unilaterală, de mare severitate, cu durata de 30–120 minute. Durata scurtă, severitatea, lipsa aurei, a vărsăturilor, apariţia zilnică în „ciorchine“ timp de 4–16 săptămâni, o diferenţiază clar de migrenă. Durerea este brutală, sfredelitoare şi penetrantă, centrată pe o orbită, cu iradieri în frunte şi tâmplă sau în faţă (obraz, mandibulă). O caracteristică este că apare noaptea cam la o oră după adormire şi poate reapărea ziua, deseori la aceaşi oră (durerea de cap tip „ceas deşteptător“).

În multe cazuri, ochiul ipsilateral devine roşu şi lăcrimează abundent. Nara ipsilaterală este obstrucţionată sau cu rinoree apoasă. În 25% din cazuri există un sindrom Horner, uneori persistent. Neliniştea, gemetele şi mişcările repetate ale capului trădează severitatea durerii şi, în contrast cu migrenoşii, aceşti pacienţi părăsesc patul şi umblă prin cameră sau fac chiar plimbări nocturne. Alcoolul şi alte vasodilatatoare sunt factori precipitanţi importanţi; nitroglicerina a fost folosită ca test provocator de criză: o criză tipică apare după o oră de la administrarea sublinguală a unei tablete de 0,5 mg. „Ciorchinele“ durează 1–4 luni, deşi uneori durează un an sau mai mult (nevralgia migrenoasă cronică). Remisiunea este completă, dar recurenţa „ciorchinilor“ se produce la fiecare 1–2 ani.

Etiologie

Cauza este necunoscută, iar nivelul de histamină crescut în sânge din timpul atacului are o semnificaţie nesigură. Implicarea autonomă este atestată de sindromul Horner, iar edemul peretelui sifonului carotidian a fost evidenţiat prin angiografie. Investigaţiile suplimentare sunt rareori necesare deoarece cefaleea în "ciorchine" tipică este rar confundată cu alte leziuni craniene. Calitatea, momentul, durata şi distribuţia durerii diferenţiază această formă de durere de cap de nevralgia trigeminală, de migrenă, de alte cefalalgii. Nu există antecedente familiale şi coexistenţa migrenei şi a cefaleei în "ciorchine" la acelaşi pacient este neobişnuită. Există o inexplicabilă incidenţă crescută de ulcer peptic la aceşti bolnavi.

Tratament

Prevenţia este esenţială în tratament. În perioda „ciorchinelui“ dureros ergotamina se administrează cu o oră înaintea crizei de zi şi la culcare pentru prevenirea atacului nocturn. Supozitoarele au eficienţă superioară. Rezultatele sunt excelente la 75% dintre pacienţi şi drogul este oprit în fiecare duminică pentru a controla dacă „ciorchinele“ mai durează. Dacă este cazul, ergotamina va fi administrată pentru încă o săptămână, ş.a.m.d. până când „ciorchinele“ încetează. Dacă ergotamina este ineficientă, se vor încerca sumatriptan 100 mg oral, metisergid 1–2 mg de 3 ori pe zi sau verapamil 40–80 mg de 3 ori pe zi. Oxigenul administrat la debutul crizei în cantitate de 5–10 l/min timp, de 10 minute, este eficient în timp ce β-blocantele şi pizotifenul nu sunt eficiente. Litiul poate fi utilizat în varianta cronică (nevralgia migrenoasă cronică) dacă alte droguri nu sunt eficiente. În cazuri intratabile, o cură scurtă cu macrodoze de corticosteroizi poate avea efecte benefice spectaculoase.

Cefaleea tensională

(Sinonime: durerea de cap prin contracţia muşchilor epicranieni).

Cefaleea tensională este cea mai frecventă suferinţă umană, constituind 70% din totalul solicitărilor la o clinică pentru dureri de cap, iar dintr-un eşantion de subiecţi voluntari sănătoşi, 90% au relatat episoade recunoscute de medici ca fiind cefalei tensionale. În cele mai multe cazuri, este vorba despre o suferinţă trecătoare cu o cauză bine precizată: suprasolicitări, deprivări de somn sau crize emoţionale. Suferinţa este benignă şi recunoscută de subiect ca o durere de cap „normală“.

Rareori, durerea de cap apare pe parcursul a câtorva ore şi devine foarte severă, căpătând aspectul de urgenţă. Pacientul apare

* Necomercializat în Marea Britanie dar disponibil în S.U.A. şi Europa.

bolnav, anxios, palid şi tahicardic; aspectul poate simula hemoragia subarahnoidiană, mai ales dacă la cele amintite se adaugă fotofobia şi redoarea de ceafă. Nu există alte semne neurologice obiective, pacientul este afebril, dar puncţia lombară este uneori necesară pentru a exclude iritaţia meningeală prin prezenţa de sânge sau infecţie în lichidul cefalorahidian. Mai frecvent, factorii psihogeni sunt clari, iar după psihoterapie, analgezice şi sedative revenirea la normal este rapidă.

Cefaleea tensională cronică

Sindromul cronic este mai frecvent decât cel acut. El este întâlnit de medic în toate specialităţile medicale. Durerea este difuz resimţită în tot capul. Uneori este resimţită numai în vertex cu puncte de plecare fie frontale fie de la ceafă. Unii pacienţi punctează cu degetul locul sau locurile dureroase, de obicei în regiunile temporale sau mai spre creştet. Ea poate iradia în glabelă, spre rădăcina nasului sau spre mandibulă. De obicei, durerea este bilaterală, dar poate fi şi unilaterală.

Calitatea durerii este caracteristică. Pacienţii se plâng de o senzaţie de presiune, de strânsoare sau de o greutate ce le apasă creştetul. O „bentiţă strânsă în jurul capului“, „un capişon strâns“ sau „capul strâns într-o menghină“ sunt cele mai obişnuite comparaţii folosite de aceştia. De multe ori ei recunosc că nu este o durere ci o senzaţie de presiune. Alteori, pacienţii relatează simptome cu origine în interiorul craniului: „îmi arde creierul“ sau „simt că-mi explodează capul“. Alţi pacienţi se plâng de furnicături sub pielea capului sau de senzaţii de înţepături sau arsuri sub piele.

Cefaleea tensională apare zilnic spre deosebire de atacurile migrenoase care sunt periodice şi paroxistice. De obicei, spre deosebire de migrenă, cefaleea tensională apare vesperal. Nu apar tulburări vizuale sau vărsături deşi câteodată greţurile pot însoţi durerea de cap.

Cei mai mulţi pacienţi îşi pot continua activitatea în timpul cefaleei tensionale. Ei nu au fotofobie şi nu se refugiază în pat, într-o încăpere întunecoasă, ca în migrenă. Simptomele durează luni şi ani fără deteriorarea stării generale de sănătate. Această durere de cap devine mai supărătoare când subiectul este obosit, sub presiunea unei activităţi sau în faţa unor stresuri survenite pe diverse planuri ale vieţii personale. O anamneză amănunţită poate clarifica atât diagnosticul cât şi cauzele care îi stau la bază.

Examinarea clinică a acestor cazuri poate să pară absolut inutilă, dar ea este de o deosebită importanţă. Cei mai mulţi pacienţi sunt speriaţi, traumatizaţi emoţional şi anxioşi. Uneori au incubată în minte ideea că suferă de tumoră cerebrală, hipertensiune sau „cheaguri pe creier“. O examinare amănunţită ajută la o reală liniştire a pacienţilor. În practica mea, am obiceiul să mă edific asupra temerilor pacienţilor de boli cerebrale grave, indiferent dacă ei îmi cer acest lucru în mod tacit sau explicit. Bolile prezentate la televiziune sunt frecvent „contagioase“, ca şi cele ale unor rude sau cunoştinţe; şi în astfel de cazuri se cere grijă în abordare.

Tratament

Tratamentul este cu atât mai eficient cu cât istoricul este mai scurt. Să vindeci o asemenea suferinţă veche de 10 ani este de multe ori un ţel iluzoriu. Cel mai important pas este de a stabili evenimentele care au determinat apariţia suferinţei. Deseori acestea sunt uitate sau voluntar suprimate de către pacient, dar prin persuasiune, la vizitele ulterioare, pot apărea date care, coroborate, pot explica suficient cauzele apariţiei suferinţei. Nici o încercare psihoterapeutică nu va influenţa starea pacientului dacă originea bolii sale va rămâne obscură. În mod similar, drogurile sedative şi tranchilizante vor avea o valoare limitată atâta timp cât aberaţiile psihologice nu sunt adecvat cunoscute. Când istoricul bolii este scurt şi cauza este cunoscută, psihoterapia este eficientă, drogurile nefiind necesare. În cele mai frecvente situaţii, cele în care durerea zilnică persistă de ani, prognosticul este mai greu de precizat dar cure scurte de 4 săptămâni cu benzodiazepine sau cu amitriptilină pot fi folositoare.

Depresia latentă care se prezintă ca o cefalee tensională poate fi uşor ignorată. Insomnia de dimineaţă, negativismul, sentimentul de vinovăţie şi modificările diurne ale stării sufleteşti sunt sugestive pentru depresia latentă. Durerea de cap este mai puternică dimineaţa (ca în hipertensiunea intracraniană) şi cauza suferinţei este deseori inaparentă. Dozele mari de antidepresive triciclice sau fluoxetin (la nevoie cu internare în spital) se dovedesc necesare şi utile. Prognosticul este bun.

Durerea de cap ca simptom al bolilor intracraniene

Având în faţă un bolnav cu dureri de cap, responsabilitatea clinică majoră este de a exclude cauze structurale sau dinamice. Orice leziune expansivă cerebrală poate determina dureri de cap.

Caracteristicile durerii de cap din hipertensiunea intracraniană

Localizarea durerii nu este specifică deşi când o durere de cap progresivă începe la ceafă, hernierea amigdalelor cerebeloase este iminentă. Cefaleea este:

a) mai accentuată dimineaţa;

b) agravată de şedere sau ortostaţiune şi ameliorată în clinostatism;

c) agravată de tuse, strănut şi efortul de vomă;

d) ameliorată de aspirină sau paracetamol în stadiile precoce (în contrast cu cefaleea psihogenă);

e) asociată cu vărsături şi în cele din urmă cu edem papilar şi semne progresive de focar. În stadiul stuporos cu hemiplegie şi o pupilă midriatică (Hutchinson) diagnosticul este tardiv.

Durerea de cap acută

Durerea de cap cu debut brusc apare în traumatisme craniocerebrale, hemoragii intracraniene spontane, hidrocefalii sau iritaţii meningeale la orice vârstă, bătrânii nefiind imuni. Cea mai obişnuită cauză este iritaţia meningeală acută datorată hemoragiei subarahnoidiene sau meningitelor bacteriene sau virale (rar fungice sau maligne). Un debut abrupt cu febră, redoare de ceafă şi semnul Kernig acompaniază cefaleea severă, vărsăturile şi fotofobia. Analiza licidului cefalorahidian este obligatorie dacă se are în vedere o infecţie dar după ce se exclude un abces cerebral, o tumoare sau un hematom.

CT sau RMN sunt de obicei primele investigaţii care să excludă o tumoare, un hematom sau hidrocefalia, toate aceste situaţii interzicând efectuarea puncţiei lombare. Hemoragia subarahnoidiană poate fi vizualizată prin CT, dar poate da false

rezultate la 20% dintre pacienţii internaţi. Când o leziune expansivă este exclusă, puncţia lombară este necesară pentru examinarea lichidului cefalorahidian, care poate fi hemoragic (hemoragie subarahnoidiană) sau infectat (meningită). Migrena acută sau cefaleea tensională pot rareori reproduce aspectul de iritaţie meningeală, diagnosticul diferenţial fiind făcut prin excludere.

Durerea de cap acută trebuie deosebită de obişnuitul şi total benignul „sindrom de cap care explodează", în care pacientul este alarmat de un zgomot brusc, scurt şi puternic în fazele de somn superficial. O durere de cap uneori severă cu durată între 30 minute şi 24 ore poate urma orgasmului – „cefalgia coitală". Rapotul între sexe este de 5,4/1 în favoarea bărbaţilor la care se decelează şi un istoric de migrenă în 47% din cazuri. Apare în timpul actului sexual în mod recurenţial timp de câteva luni. Propranololul (40–80 mg) administrat înaintea actului sexual este eficient şi poate fi întrerupt la o lună după dispariţia simptomului.

Durerea facială atipică

Acest concept include un număr de cazuri cu dureri faciale ale căror cauze nu le înţelegem încă. Dacă anamneza este obţinută în grabă, aceste dureri pot fi greşit diagnosticate ca nevralgie de trigemen. Pacienţii prezintă totuşi caracteristici clinice definitorii. Ei sunt în general de sex feminin, cu vârste între 30 şi 50 de ani, cu o durere constantă şi sâcâitoare în unul sau ambii obraji. Nu există o zonă „trigger", dar este accentuată cu oboseala şi cu eforturi mentale. Durerea este continuă, uneori putând să dispară în somn şi poate iradia în ureche, frunte şi bărbie. Nu există semne fizice asociate şi nici depresie. Uneori debutul poate fi asociat unor grave jigniri sau agresări freudiene. Prin psihoterapie şi o cură prelungită cu antidepresive triclice sau inhibitori de monoamino-xidază se pot obţine ameliorări de durată.

Durerea temporo-mandibulară

Deşi pacienţii cu modificări reumatoide şi osteoartritice ale articulaţiilor temporo-mandibulare vizibile la radiografii, de obicei, nu au dureri, disfuncţiile dureroase miofasciale sunt cauze obişnuite ale unor suferinţe pentru adulţii tineri. Tendinţele moderne tind să considere redus rolul malfuncţiilor articulare şi malocluziilor şi să pună accentul pe disfuncţiile neuromusculare, cauze ale oboselii şi spasmului muşchilor masticatori. Importanţa poziţionării defectuoase a cartilajului articular aşa cum se vede ea pe CT şi RMN este incertă. Sindromul constă în dureri în zona preauriculară, accentuate de deschiderea gurii şi acompaniate de cracmente ale articulaţiei temporo-mandibulare – acest ultim semn frecvent întâlnit şi la persoanele asimptomatice. Calitatea şi relaţia durerii cu mestecatul şi deschiderea gurii o diferenţiază de nevralgia trigeminală (vezi subcapitolul 3.6); radiografiile elimină suspiciunile în ce priveşte bolile sinuzale şi neoplaziile. Anxietatea şi depresia latentă sunt factori importanţi, dar în ciuda investigaţiilor exhaustive, tratamentul se bazează pe psihoterapie şi analgezice simptomatice. Multe cazuri se remit spontan şi după 10 ani de studii un expert în materie afirma că „cea mai bună terapie ..... în majoritatea cazurilor pare să fie absenţa ei." Fără îndoială că măsurile de corecţie a malocluziei grosolane pot avea rezultate de nepreţuit; injectarea de steroizi şi lidocaină 2% intraarticular poate aduce ameliorări spectaculoase la unii pacienţi. O cură de amitriptilină poate aduce beneficii substanţiale la alţii.

Durerea de cap posttraumatică

Durerea de cap care urmează traumatismelor craniocerebrale este obişnuită. În cele mai multe împrejurări aceste traumatisme provoacă echimoze şi escoriaţii iar durerea locală durează câteva zile, după care dispare fără sechele. Vulnerabilitatea emoţională a traumatizării craniului şi desele interese medico-legale complică simptomele şi mecanismele. Multe din victimele cu traumatisme craniocerebrale severe cu amnezie posttraumatică de 24 ore sau mai lungă nu acuză dureri de cap. De asemenea, durerea după craniotomii majore nu durează mai mult de 3–7 zile. Cele mai frecvente acuze dureroase vin din partea celor cu traumatisme minore, deseori fără pierderea conştienţei.

Traumatismele craniocerebrale minore sunt considerate cele care sunt acompaniate de pierderi de conştienţă mai scurte de 20 minute, cu un scor Glasgow al comelor de 13–18 (vezi subcapitolul 4.4) şi o spitalizare mai scurtă de 48 ore.

Importanţa crucială a unor definiţii precise este imperios necesară datorită acuzelor subiective vagi şi revendicative ale unor subiecţi, cum ar fi prezenţa unor deficite cognitive după traumatisme cu scurte pierderi de conştienţă sau scurte perioade de amnezie posttraumatică. În marea lor majoritate, însă, aceste cazuri părăsesc spitalul în câteva zile, nu au semne neurologice organice, se recuperează rapid şi se întorc la muncă fără alte complicaţii. Aceasta este, de obicei, situaţia unor traumatizaţi de pe terenurile de sport, multe victime reluând întrecerea sau revenind la o activitate normală în ziua următoare, fără semne de suferinţă.

Aprecierea simptomelor şi a incapacităţii: sindromul posttraumatic

Medicul este confruntat cu necesitatea aprecierii semnificaţiei unor simptome şi cu stabilirea unor incapacităţi ce decurg din traumatizarea craniocerebrală (tabelul 11.4). Durerea de cap poate persista fără să fie însoţită de semne neurologice, dar deseori acompaniată de un grup de acuze subiective care împreună alcătuiesc sindromul posttraumatic. Aceste acuze constau în: tulburări ale memoriei, iritabilitate, lentoare psihică, slabă concentrare mentală, oboseală, ameţeli, somnolenţă, intoleranţă la alcool, lumină sau zgomote, lipsă de iniţiativă, depresie, anxietate, dezinteres, tulburări de libido. Numărul acuzelor este uneori invers proporţional cu severitatea traumatismului.

***Tabelul 11.4.* Aprecierea simptomelor şi a incapacităţii urmând traumatismelor craniocerebrale**

1. Durerea iniţială, suferinţa, incapacitatea de a lucra
2. Estimarea severităţii: durata spitalizării şi a tratamentului
3. Persistenţa simptomelor organice
4. Persistenţa simptomelor psihogene
5. Incapacitatea în legătură cu:
   a) capacitatea de muncă profesională
   b) capacitatea pentru activităţi domestice
   c) calitatea vieţii
   d) pierderi salariale

Ratarea de către medic a unei psihoterapii eficiente precoce poate fi un factor determinant pentru teama pacientului faţă de existenţa unor suferinţe cerebrale serioase, cum ar fi hematomul subdural; această stare poate să prelungească perioada de incapacitate cu inducerea unei anxietăţi morbide. Durerea de cap poate fi localizată (la locul traumei) şi însoţită de sensibilitatea

zonei cutanate corespunzătoare sau poate fi difuză, cu caracterele cefaleei tensionale. Durerea este rezistentă la analgezice iar investigaţiile suplimentare la aceşti pacienţi nu au nici o relevanţă. Anxietăţile, fobiile, scăderea încrederii în propria persoană, resentimentele şi depresia acompaniază simptomatologia unor cazuri şi nu fac decât să inducă sau să agraveze durerea de cap. Simularea deliberată este, în unele cazuri, motivată financiar. În unele litigii apar presiuni din partea unor oficialităţi sau a avocaţilor, care, împreună cu prelungirea cauzei juridice, contribuie la perpetuarea şi agravarea simptomelor. Durerea de cap retrocedează când pacientul reia lucrul şi deseori, dar nu totdeauna, când obţine satisfacţia aşteptată.

Durerea de cap la bătrâni

În plus faţă de cauzele deja discutate, apar unele sindroame cefalgice mai particulare la vârste mijlocii şi înaintate, deşi vârsta nu este un reper pentru diagnostic.

Durerea de cap cervicogenă

Aceasta este durerea datorată spondilozei cervicale (vezi subcapitolul 3.11). Este, fără îndoială, o durere frecventă, uni- sau bilaterală, cu iradieri occipitale dar uneori şi temporale sau frontale. Poate fi agasantă, ca o durere de dinţi, mai accentuată dimineaţa la ridicarea din pat, mai ales atunci când ceafa a fost prost poziţionată pe pernă. Durerea se poate manifesta în tot cursul zilei şi poate fi agravată de mişcări ale cefei. Ea nu poate fi descrisă de pacient, nu este acompaniată de vărsături, iar la examenul obiectiv se constată o reducere marcată a amplitudinii mişcărilor de lateralitate şi flexie ale capului, precum şi reducerea mişcării de rotaţie a acestuia. Aceste semne sunt obişnuite şi la persoanele care nu acuză dureri de cap şi ele au deci o valoare diagnostică limitată. Simptome vagi şi intermitente ca tinitusul, ameţelile şi tulburările de vedere sunt uneori atribuite compresiei arterelor vertebrale în traiectul acestora prin canalul format de foramina transversaria, afirmaţie speculativă neprobată. Probabil că durerea este datorată modificărilor degenerative ale articulaţiilor interapofizare şi ale ligamentelor adiacente, precum şi osteofitelor; iritaţia rădăcinii nervului spinal C_2 sau a marelui nerv occipital sunt factori contribuabili importanţi, dovada fiind bunele rezultate ale injectărilor locale cu xilină şi hidrocortizon. Imobilizarea cu un colet este deseori utilizată, dar rareori cu rezultate. Manipulările osteopaţilor sau ale fizioterapeuţilor pun în pericol circulaţia prin arterele vertebrale şi sunt deci contraindicate.

Arterita cu celule gigante

(Sinonime: arterite craniene, arterita temporală)

Arterita cu celule gigante apare mai rar înaintea vârstei de 60 ani, este o cauză importantă dar tratabilă a durerilor de cap şi ignorată poate duce la orbire şi paralizii. Durerea de cap poate fi generalizată sau poate fi localizată la nivelul unei artere temporale sau a unei artere occipitale, care apare dilatată şi congestionată. Durerea locală este sfredelitoare, mai accentuată noaptea. Istoricul este restrâns ca durată la o săptămână, timp în care pacientul are o stare generală proastă, cu dureri musculare la nivelul centurilor (polymyalgia reumatica), cu febră, transpiraţii şi claudicaţii maseterine. Tulburările vizuale care apar la 50% din pacienţi sunt datorate unei neuropatii optice ischemice şi se traduc prin orbire unilaterală sau prin ocluzii ale ramurilor arteriale retiniene. Aceste tulburări sunt ireversibile. Leziunile similare ale arterei cerebrale posterioare produc hemianopsie.

Oftalmoplegia este datorată leziunilor ischemice ale nervilor cranieni III, IV şi VI, iar diplopia poate preceda starea generală proastă şi durerea de cap, fiind deci un important simptom diagnostic precoce. Această boală poate afecta şi arterele vertebrale precum şi (mai puţin frecvent) artera carotidă, situaţie în care pacientul se prezintă cu un ictus ischemic sau cu un atac ischemic tranzitor. Unii pacienţi au anemie normocromă, iar o treime din ei au anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA). Proteinele granulare eozinofile citotoxice pot contribui la leziunile arteriale necrotice şi la dezvoltarea de trombi. Orice vârstnic cu dureri recente de cap ar trebui suspectat de acestă suferinţă. Viteza de sedimentare a hematiilor (80–120 mm la o oră) suplimentată de o biopsie de la nivelul vasului afectat şi examinată prin secţiuni seriate vor parafa diagnosticul. Biopsia este mai ales indicată în cazurile incerte cu valori la limită ale vitezei de sedimentare a hematiilor sau cu vâscozitate plasmatică de 30–50 mm/h. Terapia cu steroizi va împiedica instalarea orbirii în aproape toate cazurile şi trebuie instituită de urgenţă. Acest tratament nu va modifica aspectul biopsiei cel puţin în primele 48 ore. Doza iniţială de 60 mg prednison pe zi va fi redusă pe măsura diminuării manifestărilor clinice, a valorilor vitezei de sedimentare a hematiilor şi a vâscozităţii plasmatice; se va menţine o doză de întreţinere de 5–10 mg/zi prednison 1–2 luni, cu controlul periodic al vitezei de sedimentare a hematiilor. Recidivele fiind obişnuite, tratamentul poate fi prelungit pentru mai mulţi ani, cu reducere treptată a prednisonului cu 1 mg pe lună numai atunci când viteza de sedimentare a hematiilor s-a stabilizat la valori normale pentru 2 ani. De multe ori, doze mici de întreţinere sunt necesare în permanenţă pentru că suspendarea corticoterapiei poate determina recidive.

Cazurile atipice vor trebui investigate prompt şi cu asiduitate şi ele ar fi următoarele: 1) pacienţi cu dureri de cap minime; 2) pacienţi cu viteza de sedimentare a hematiilor iniţial normală; 3) pacienţi cu febră de etiologie neprecizată; 4) pacienţi cu simptome psihiatrice: halucinaţii, depresie, confuzie; 5) pacienţi cu paralizii izolate de nervi cranieni III şi VI.

Durerea de cap hipnică

Este o suferinţă curioasă care apare la bolnavi de peste 60 ani. Pacienţii sunt treziţi din somn de dureri de cap pulsatile, uneori acompaniate de greţuri, episoade repetate de 1–3 ori pe noapte. Episoadele apar în fiecare noapte, durează aproximativ 30 minute şi pot coincide cu perioadele de somn paradoxal (somn cu mişcări rapide ale globilor oculari). Această suferinţă este diferită de cefaleea în „ciorchine" prin vârsta în care apar, durerea de cap difuză şi absenţa tulburărilor autonome. Nu există semne neurologice obiective, iar această suferinţă este benignă. Răspunsul la tratamentul cu litiu (300 mg la culcare) este deseori spectaculos.

Bibliografie

Cawson, R.A. (1984). *Pain in the temporomandibular joint.* În: *British Medical Journal* 2,. 1857-8.

Dalessio, D.J. (ed.) (1993). *Wolff's headache and other head pains (6th edn.).* În: *Oxford University Press.*

Feinmann, C., Harris, M. and Cawley, R. (1984). *Psychogenic facial pain: presentation and treatment.* În: *British Medical Journal* 288, 436-8.

Hall, S., et al. (1983). *The therapeutic impact of temporal artery biopsy.* În: *Lancet* 2, 1217-20.

Hopkins A. (1988). *Headache. Problems in diagnosis and management.* Saunders, London.

Lance, J.W. (1993). *Mechanism and management of headache (5th edn.)* Butterworth-Heinemann, Oxford.

Lance, J.W. (1991). *Migraine.* În: *Clinical neurology* (ed. M. Swash and J. Oxbury), Vol 1, pp 336-50. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Leading article, (1982). *Classification of headache.* În: *Lancet* 2. 1318.

Merskey, H. (1982). *Pain and emotion: their correlation in headache.* În: *Advances in Neurology* 33, 135-43.

Pearce, J.M.S. (1984). *Migraine: a cerebral disorder.* În: *Lancet* 2, 86-9.

Pearce, J.M.S. (1987). *Neural aspects of migraine.* În: *Migraine*, (ed. J.N. Blau), pp. 247-65, Chapman Hall, London.

Pearce, J.M.S. (1991). *Tension Headache.* În: *Clinical Neurology*, (ed. M Swash and J. Oxbury), Vol 1, pp 331-6. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Pearce, J.M.S. (1992). *Headaches.* În: *Medicine International*, 98, 4086-91.

Pearce, J.M.S. (1994). *Headache.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 134-44.

Sacks, O. (1991). *Migraine, evolution of a commun disorder* (2nd ed.). Faber and Faber, London.

12. Tumori intracraniene

P.J. TEDDY

(Traducerea: Virgil Apostol)

Introducere

Ca oriunde în corp, tumorile intracraniene pot fi benigne sau maligne, primare sau secundare. Totuşi, poate mai mult decât în alte localizări, tratamentul tumorilor intracraniene este influenţat de sediul exact al leziunii, de posibilul efect advers al tratamentului asupra zonelor peritumorale normale şi de gradul de malignitate a procesului tumoral. Multe tumori primare ale creierului la adulţi apar supratentorial şi trebuie să fie considerate în general maligne. Tumorile intracraniene ale copiilor diferă considerabil de cele ale adulţilor în privinţa localizării intracerebrale, a tipului histologic şi a prognosticului.

Incidenţă şi distribuţie

Rezultatele autopsiilor sugerează că tumorile intracraniene reprezintă aproximativ 8% din toate neoplaziile primare. Incidenţa anuală în Marea Britanie este de aproximativ 5/100 000. Leziunile metastatice reprezintă circa 25% din toate tumorile intracraniene găsite la necropsii. La copii, sistemul nervos central este al doilea sediu ca frecvenţă pentru tumorile primare şi aproximativ 70% din aceste tumori sunt situate subtentorial. La adulţi, tumorile intracraniene ocupă locul al şaselea din punct de vedere al localizării, 70% din ele dezvoltându-se supratentorial. Gliomul cerebral apare rar în primele două decade de viaţă, apoi incidenţa creşte cu vârsta. El este de două ori mai frecvent la bărbaţi decât la femei. Meningioamele şi schwannoamele apar mai ales la femei şi sunt rare la copii. Meduloblastoamele, astrocitoamele cerebeloase şi tumorile pineale apar mai ales în copilărie. Pare să se observe o creştere a incidenţei craniofaringioamelor şi germinoamelor pineale în Japonia, a ependimoamelor în India şi a meduloblastoamelor în Europa şi America de Nord. Altfel, distribuţia geografică a tumorilor intracraniene este probabil aceeaşi în toată lumea.

Etiologie şi leziuni asociate

S-a estimat că riscul apariţiei unei tumori intracraniene de orice tip este (la limită) mai mare la cei care au printre rudele apropiate bolnavi cu glioame cerebrale. S-au comunicat, de asemenea, cazuri de familii cu o incidenţă crescută a unor variate tumori intracerebrale dar nu s-a putut demonstra un model de transmisie genetică în aceste situaţii. Boala Von Recklinghausen (neurofibromatoza) se asociază cu glioame optice sau hipotalamice, cu schwannoame ale diferiţilor nervi cranieni. (mai frecvent de nerv VIII) şi cu meningioame intracraniene. Scleroza tuberoasă se asociază cu gliomul periventricular, iar boala Von Hippel-Lindau cu hemangioblastomul cerebelos care are tendinţa la recidivă. O opinie mai veche că traumatismele craniene sau cicatricile gliale ar creşte riscul apariţiei gliomului nu a fost probată, dar meningioamele pot apărea uneori în zona de traumatizare a calvariei. Pacienţii care au beneficiat de transplante şi alţi pacienţi care primesc tratament imunopresor prezintă un risc crescut pentru neoplasme limforeticulare intracraniene. La unii pacienţi s-a constatat apariţia unor meningosarcoame sau glioame după iradiere locală a scalpului pentru impetigo sau după iradieri cu doze înalte pentru neoplasme hipofizare.

Patologie

Tumorile intracraniene primare pot proveni din structurile osoase ale craniului, din orice structură din interiorul cutiei craniene sau din ţesuturi precursoare ale acestora. Ele pot fi împărţite în tumori de origine neuroectodermală (derivate din tubul neural, crestele neurale şi din ectoderm) şi în tumori provenite din alte tipuri de celule (tabelul 12.1). Este mai bine să se evite stabilirea malignităţii unei tumori intracraniene primare numai după criterii histologice ori pe tendinţa de metastazare în exteriorul sistemului nervos central. Tumorile primare pot implica aproape orice parte a creierului, nu respectă sulcusurile, pot depăşi linia mediană prin corpul calos, hipotalamus sau talamus. În mod asemănător, tumorile histologic benigne pot implica structurile vitale, ceea ce creează dificultăţi de tratament uneori mai mari decât tumorile maligne. Glioamele cu malignitate redusă din punct de vedere histologic pot suferi modificări rapide ale malignităţii după evoluţii lent progresive de mai mulţi ani. Metastazările în afara sistemului nervos central de la tumori intracraniene primitive sunt rare, dar pot apărea mai ales în meduloblastoame. Diseminări la nivelul creierului şi măduvei pot fi determinate de meduloblastoame, ependimoame şi germinoame pineale. Răspândirea de acest tip are loc pe suprafaţa pială sau ependimară sau prin intermediul LCR. Depozitele leucemice sau carcinomatoase de pe meninge pot fi, de asemenea, diseminate prin intermediul LCR.

Estimarea gradului de malignitate a tumorilor neuroectodermale este făcută după criterii histologice ca în clasificările OMS sau ale lui Kernohan (a se vedea mai jos). Aceste diferenţieri sunt aproximative întrucât masa tumorală poate fi extrem de eterogenă, iar ţesutul examinat provine din biopsii limitate. O estimare mai adecvată a malignităţii poate fi de multe ori obţinută prin observaţia clinică a bolnavului. O listă cuprinzătoare a tumorilor intracraniene împreună cu celulele de origine este dată în tabelul 12.1, iar clasificarea şi frecvenţa de apariţie a celor mai comune tumori intracraniene sunt date în tabelul 12.2. Se va nota că, deşi termenul de gliom poate fi folosit liber în denumirea tuturor tumorilor derivate din tubul neural şi în particular a acelora cu originea în celulele gliale (astrocite, oligodendrocite şi ependimare), în limbajul de fiecare zi el este limitat pentru tumori cu origine astrocitară, adică astrocitoame şi glioblastoame.

Tabelul 12.1. **Clasificarea tumorilor intracraniene**

Tipul de tumoarei	Celulele/locul de origine	Precursori celulari	Loc de predilecţie
Astrocitomul	Astrocite	Tubul neural	Emisferele cerebrale, cerebel, trunchi cerebral, căile optice
Glioblastomul	Astrocite	Tubul neural	Emisferele cerebrale
Oligodendrogliomul	Oligodendrocite	Tubul neural	Emisferele cerebrale
Ependimomul	Celulele ependimare	Tubul neural	Ventriculii laterali, ventriculul IV
Chistul coloid			Ventriculul III
Papilomul de plex coroid			Ventriculii laterali, ventriculul IV
Meduloblastomul	Neuroni	Tubul neural	Ventriculul III, vermisul cerebelos
Ganglioneuromul			
Gangliogliomul			
Pinealomul	Pinealocite	Tubul neural	Glanda pineală
Blastomul pineal			
Neurofibromul		Creasta neurală	Nervii cranieni VIII şi V
Schwannomul	Celula Schwann		Nervii cranieni VIII şi V
Meningiomul	Celulele arahnoidiene		Suprafaţa durei, ventriculi
Craniofaringiomul	Celule epiteliale	Ectoderm	Hipotalamus, ventriculul III
Colesteatomul			
Cordomul	Notocord		Clivus
Germinomul	Celule germinative		Glanda pineală
Teratomul		Straturi germinative	Glanda pineală
Microglia	Incert		Emisferele cerebrale
Sarcomul	Ţesutul conjunctiv		Meninge
Tumora de glomus	Glomusul jugular		Glomusul jugular
Adenomul hipofizar	Celule adenohipofizare		Hipofiza
Hemangioblastomul	Incert	Vasculari ?	Cerebel
Tumori secundare	Bronşii, sâni, rinichi, tiroidă, melanoame, colon, leucemii, limfoame		Emisferele cerebrale, cerebel, meninge
Tumori ale craniului osos	Colesteatomul, osteomul, cordomul, osteoblastomul, chisturi osoase, mielomul, osteosarcomul, tumori secundare	Nazofaringe, sâni, prostată, bronşii, tiroidă	

Astrocitoamele

Sunt cele mai frecvente tumori intracraniene primare şi derivă din reţeaua astrocitară de susţinere a ţesutului cerebral. În termeni de malignitate au fost împărţite în grade de la I la IV, dar această schemă a fost înlocuită de tipologia histologică adoptată de OMS în 1993. Aceste tumori sunt considerate azi a fi astrocitoame, astrocitoame anaplastice sau glioblastoame, după o scală crescătoare din punct de vedere al malignităţii. Această clasificare recentă se corelează mult mai bine cu perioada de supravieţuire, iar deosebirea histologică între cele trei grupe este fermă, dependentă de prezenţa mitozelor, de hiperplazia celulelor endoteliale şi de necroze. Astrocitoamele supratentoriale la copil au fost considerate a fi mai benigne decât la adult, dar cercetări recente sugerează că această opinie este falsă. Astrocitoamele benigne ale copilului apar în nervul optic sau chiasmă, în hipotalamus sau în cerebel. În cerebel ele sunt , de obicei, chistice iar peretele chistului are o componentă solidă, bine circumscrisă, de mărime variabilă. Partea solidă a tumorii secretă un fluid chistic gălbui - mucilaginos. Aceste leziuni sunt, de obicei, foarte lent crescătoare şi sunt curabile prin extirpare chirurgicală completă, deşi unele sunt net maligne având tendinţă la recidive. Aşa-numitul astrocitom piloid care se localizează la nivelul căilor optice şi a hipotalamusului este lent crescător, dar din cauza poziţiei sale este greu de extirpat.

Astrocitoamele cu malignitate redusă, localizate în emisferele cerebrale la adulţi sau copii, rămân bine circumscrise pentru mulţi ani sau sunt foarte lent infiltrative, fiind sărace în simptome neurologice. Unele suferă procese de calcificări insulare, dar altele suferă alunecări evolutive spre o malignitate crescută, după lungi perioade de aparentă linişte.

Astrocitoamele maligne apar mai fecvent în trunchiul cerebral, de obicei la copii sau adolescenţi şi produc deformări la nivelul trunchiului cerebral ("megapons"). Apar tulburări ale mersului, paralizii de lateralitate ale privirii şi afectări ale nervilor cranieni inferiori, dar, ceea ce este interesant, hidrocefalia obstructivă este o complicaţie tardivă.

Tabelul 12.2. **Incidenţa celor mai obişnuite tumori intracraniene**

Tumori	Incidenţa în procente	Vârsta de apariţie
Astrocitoamele şi glioblastoamele (la adulţi)	38%	40–60 ani
Astrocitoamele (la copii)	50% din tumorile intracraniene primare la copii	6–12 ani
Oligodendroglioamele	3%	30–60 ani
Ependimoamele	3%	6–12 ani, rar la adulţi
Meduloblastoamele	3%	5–15 ani, rar la adulţi
Schwannoamele	8%	40–70 ani
Meningioamele	18,5%	40–60 ani
Craniofaringioamele	2%	5–60 ani, peste 1/2 din copii
Hemangioblastoamele	9%	10–20 ani
Adenoamele hipofizare	10%	La adulţi
Metastazele	4% (dar 25% din totalul tumorilor intracraniene găsite la necropsie)	
Altele	1,5%	

La adulţi, astrocitoamele maligne se dezvoltă mai frecvent în emisferele cerebrale. Sunt tumori rapid crescătoare, infiltrative şi frecvent au centrul necrozat. Cea mai malignă formă este glioblastomul multiform. Glioamele maligne produc în mod obişnuit un considerabil edem cerebral perilezional (fig. 12.1).

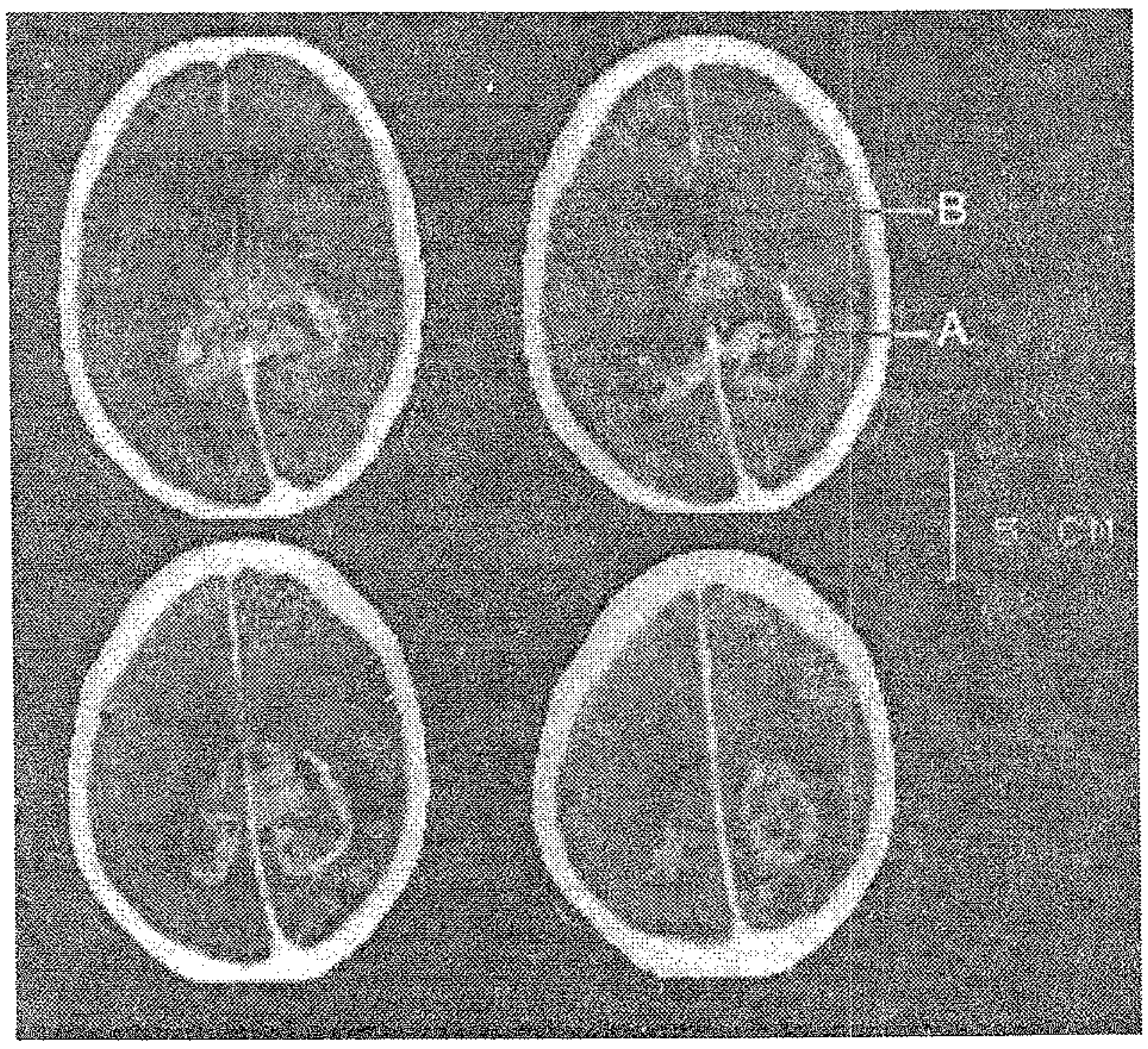


Fig. 12.1. CT cu contrast care arată un gliom malign "în fluture" (săgeata *A*) trecând linia mediană pe la nivelul porţiunii posterioare a corpului calos. A se nota compresia cu deplasare a ventriculului lateral (B).

Oligodendroglioamele

Sunt, de obicei, tumori lent crescătoare cu un istoric foarte lung (10–15 ani) şi care apar aproape întotdeauna la adulţi. Pot prezenta calcificări insulare. Uneori suferă modificări încât nu se pot deosebi de astrocitoamele maligne. Când tumora se învecinează cu ventriculul, ea are tendinţa de a însămânţa peretele ventricular, iar când se învecinează cu suprafaţa emisferică are tendiţa de însămânţare pială.

Ependimoamele

Sunt tumori ale copiilor şi ale adulţilor tineri şi apar pe pereţii ventriculului IV şi mai rar pe pereţii ventriculilor laterali. Uneori sunt maligne şi, atunci, diseminează pe căile LCR.

Meduloblastoamele

Sunt tumori cu malignitate înaltă apărând de obicei pe plafonul ventriculului IV şi infiltrează vermisul cerebelos. Apar mai ales în prima decadă de viaţă şi rar după 15 ani. Au tendinţă la metastazare nu numai prin căile lichidiene dar, de asemenea, în afara sistemului nervos central, în oase, măduva osoasă şi în ganglionii limfatici. S-au avansat ipoteze că după chirurgia de fosă posterioară pentru ependimom sau meduloblastom, sau după operaţia paliativă de şuntare, apar diseminări importante, dar probele acestor ipoteze sunt dubioase.

Tumorile pineale

Tumorile pineale şi parapineale constituie o grupare neomogenă, iar istoria naturală a cazurilor individuale este incertă, deoarece accesul chirurgical în zonă este deseori limitat şi periculos, astfel încât multe dintre ele au fost tratate prin proceduri de şuntare sau prin iradiere, fără să fi avut la dispoziţie biopsii. Grupul include teratoamele, aşa-numitele glioame pineale, adevăratele pinealoame şi germinoamele, ultimele fiind tipul histologic cel mai frecvent. Unele teratoame sunt ectopice, dezvoltându-se în tavanul ventriculului III şi extinzându-se în ariile parapineale. Destul de frecvent, pinealoamele se extind în căile LCR, invadând uneori şi canalul spinal. Histologic, germinomul se aseamănă cu disgerminoamele ovariene şi cu seminoamele şi apar cu preponderenţă marcată la bărbaţi.

Schwannoamele

Aceste leziuni derivă din celulele Schwann ale tecii neuronale şi sunt cunoscute ca neurilenoame sau neurinoame ca şi sub numele mai obişnuit, dar neadecvat, de neuroame. Sunt tumori benigne şi, de obicei, apar pe componenta vestibulară a nervului VIII sau, mai rar, pe nervul V sau X. În mod obişnuit sunt tumori lent crescătoare dar pot atinge mărimi enorme cu efecte compresive asupra structurilor învecinate. Schwannoamele bilaterale ale nervului VIII sunt asociate deseori neurofibromatozei Von Recklinghausen.

Meningioamele

Aceste tumori aparţin structurii arahnoide care acoperă creierul şi în primul rând vililor arahnoidieni, fiind prin aceasta situate în apropierea marilor sinusuri venoase durale. Sunt localizate mai ales pe dura sinusului parasagital, pe aripile sfenoidului, pe convexitatea emisferelor cerebrale şi în zona nervului olfactiv din fosa anterioară. Pot deriva din toate componentele durale, astfel că pot să se dezvolte pe tentorium, în regiunea supraselară şi chiar în ventriculii laterali. Sunt, de obicei, tumori ale adultului, apărând între 40 şi 50 ani şi uneori sunt multiple. Cele mai multe meningioame sunt benigne dar, extirpate incomplet, au tendinţă la recidivare. Unele au malignitate evidentă, cu recidive rapide, chiar după extirpări complete. Meningosarcomul poate da metastaze pulmonare. S-au observat rare cazuri de meningiom cu dezvoltare exclusiv extracraniană. Una din formele "maligne" ale meningiomului vascularizat este hemangiopericitomul (un tip de tumoră care poate să apară şi în alte regiuni ale corpului, care are tendinţă la recidivare şi care poate metastaza).

Meningioamele tind să afecteze osul din proximitatea locului de origine din dură, provocând apariţia unor endostoze focale şi, mai rar, a unor exostoze. Uneori, poate exista hipertrofie osoasă şi osteoscleroză, aspecte mai comune în meningioamele "în placă" ale aripilor sfenoidului. Forma şi consistenţa meningioamelor este variabilă. Microscopic, pot fi tumori asemănătoare endotelioamelor, cuprinzând celule care amintesc de celulele epiteliale, aranjate în straturi sau insule, separate de către trabecule de ţesut vasculo-conjunctiv, realizând un aspect spiralat, deseori cu hialinizări sau calcificări (realizând aşa-zisele psamoame). Unele meningioame apar mai fibroblastice. Cele mai vascularizate tumori pot eroda osul adiacent. Meningioamele sunt, de obicei, benigne şi lent crescătoare, dar pot atinge mărimi considerabile mai ales dacă sunt situate în vecinătatea unor zone cerebrale silenţioase din punct de vedere neurologic (fig. 12.2). Ele tind să formeze un cuib

în masa cerebrală şi au un strat arahnoidian relativ clar, situat între capsula tumorală şi structurile corticale învecinate. Leziunile fără manifestări clinice se pot calcifica şi chiar osifica. Chiar când este integral benign, poziţionarea meningioamelor le face uneori inoperabile sau parţial extirpabile. Aceasta este în special situaţia localizărilor care implică sinusurile cavernoase, sagitale şi a celor din vecinătatea arterei carotide interne.

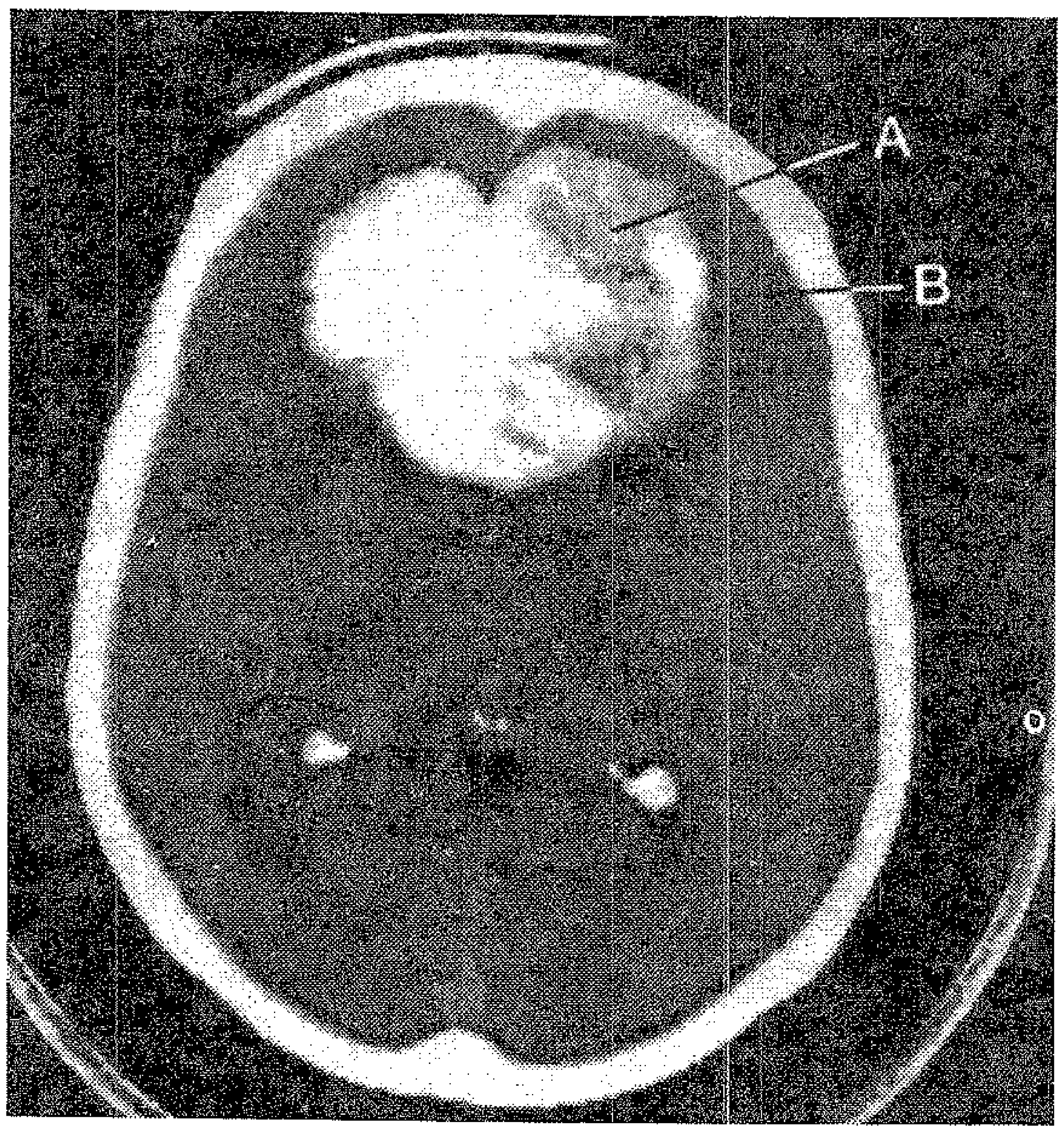


Fig. 12.2. CT cu contrast. Meningiom bifrontal mare (*A*) cu edem de vecinătate (*B*).

Craniofaringioamele

Aceste tumori, care apar atât la copii cât şi la adulţi, sunt formate din resturi epiteliale din regiunea tijei pituitare. S-a presupus că ele reprezintă persistenţa pungii lui Rathke, dar teoria este dubitabilă. Considerate a fi o anomalie congenitală, ele cresc în mod extensiv, determinând compresii asupra nervilor şi chiasmei optice, hidrocefalie prin obstrucţia ventriculului III şi hipopituitarism prin invazia fosei hipofizare. Craniofariongiomul poate să se dezvolte cu extensiune preponderentă spre sinusul cavernos, sub lobii temporali sau frontali şi chiar în fosa posterioară. Aproximativ 50% din craniofaringioame se calcifică şi pot fi observate pe radiografiile simple ca pete de calcificare situate deasupra apofizelor clinoide posterioare. Puţine din aceste tumori sunt limitate intraselar. Ele pot fi în întregime sau parţial chistice; chistul conţine un fluid cu multe cristale de colesterol, care are sclipiri de un aspect caracteristic.

Adenoamele hipofizare

Sunt cele mai obişnuite neoplazii ale hipofizei şi sunt în mod obişnuit benigne; ele variază în dimensiuni de la mărimi cuprinse în adenohipofiza rămasă la aspectul normal până la forme gigante. Pot avea componente supraselare extinse sau se pot extinde lateral, cuprinzând sinusul cavernos sau invadând spaţiile cisternale bazale şi bazele lobilor frontali şi/sau temporali (adenoame invazive). Adenocarcinoamele hipofizare sunt extrem de rare şi se aseamănă cu leziunile metastatice.

Adenoamele hipofizare pot fi secretante şi nesecretante şi, deşi încă persistă diferenţierea între adenoamele cromofile şi cromofobe, tehnicile recente de imunofluorescenţă şi studiile de microscopie electronică au mutat clasificările pe terenul termenilor histologici puri. Adenoamele nesecretante cuprind celule de mărimi şi morfologie variabile, dispuse într-o masă omogenă sau după un model trabecular. Adenoamele secretante conţin tipuri diferite de celule dependente de precursorii celulari din care au derivat. Ele pot produce prolactină, hormon de creştere şi hormoni adrenocorticotropi. Anomaliile produse de adenoamele hipofizare secretante includ sindromul Cushing, acromegalia sau gigantismul şi hiperprolactinemia. Tumorile nesecretante pot comprima tesutul hipofizar normal, producând hipopituitarism.

Atât adenoamele hipofizare secretante cât şi cele nesecretante pot produce efecte ocupante de spaţiu, cel mai obişnuit fiind sindromul de compresie chiasmatică (de jos în sus). Uneori, tumoarea devine destul de mare ca prin ocluzia ventriculului III să producă hidrocefalie obstructivă.

Chisturile coloide

Apar în ventriculul III, întotdeauna în partea sa rostrală. Sunt tumori rare şi apar mai ales la adulţii tineri. Sunt benigne, cu originea probabilă în zona telei choroidea ependimară. Tumoarea are o capsulă căptuşită cu un epiteliu şi conţine un material mucoid vâscos cu resturi celulare şi produse de descuamare. Căptuşeala chistului este uneori alcătuită din celule cu cili. Deşi manifestările clinice sunt lente, cu tulburări mentale şi demenţă progresivă, deseori pot determina episoade acute cu pierderi de conştienţă. Se crede că aceste episoade ar fi în legătură cu o posibilă acţiune intermitentă de valvă care împiedică circulaţia lichidiană prin foramenul Monro. Alteori aceste tumori sunt destul de mari încât să umple în întregime ventriculul III şi să obtureze intrarea în apeductul lui Sylvius.

Papiloamele plexurilor coroide

Aceaste tumori în formă de frunză de ferigă sunt, de obicei, benigne şi apar în prima decadă de viaţă în ventriculii laterali şi ventriculul IV. Rar apar în ventriculul III. Pot atinge dimensiuni enorme (fig. 12.3) şi produc prin efecte compresive sau prin hipersecreţie lichidiană hidrocefalii obstructive. Ocazional ele sunt maligne, determinând însămânţări la distanţă prin căile lichidiene. Chiar când sunt benigne, vascularizaţia lor abundentă face tratamentul chirurgical riscant. Din punct de vedere histologic sunt creşteri papilomatoase identice cu plexurile coroide.

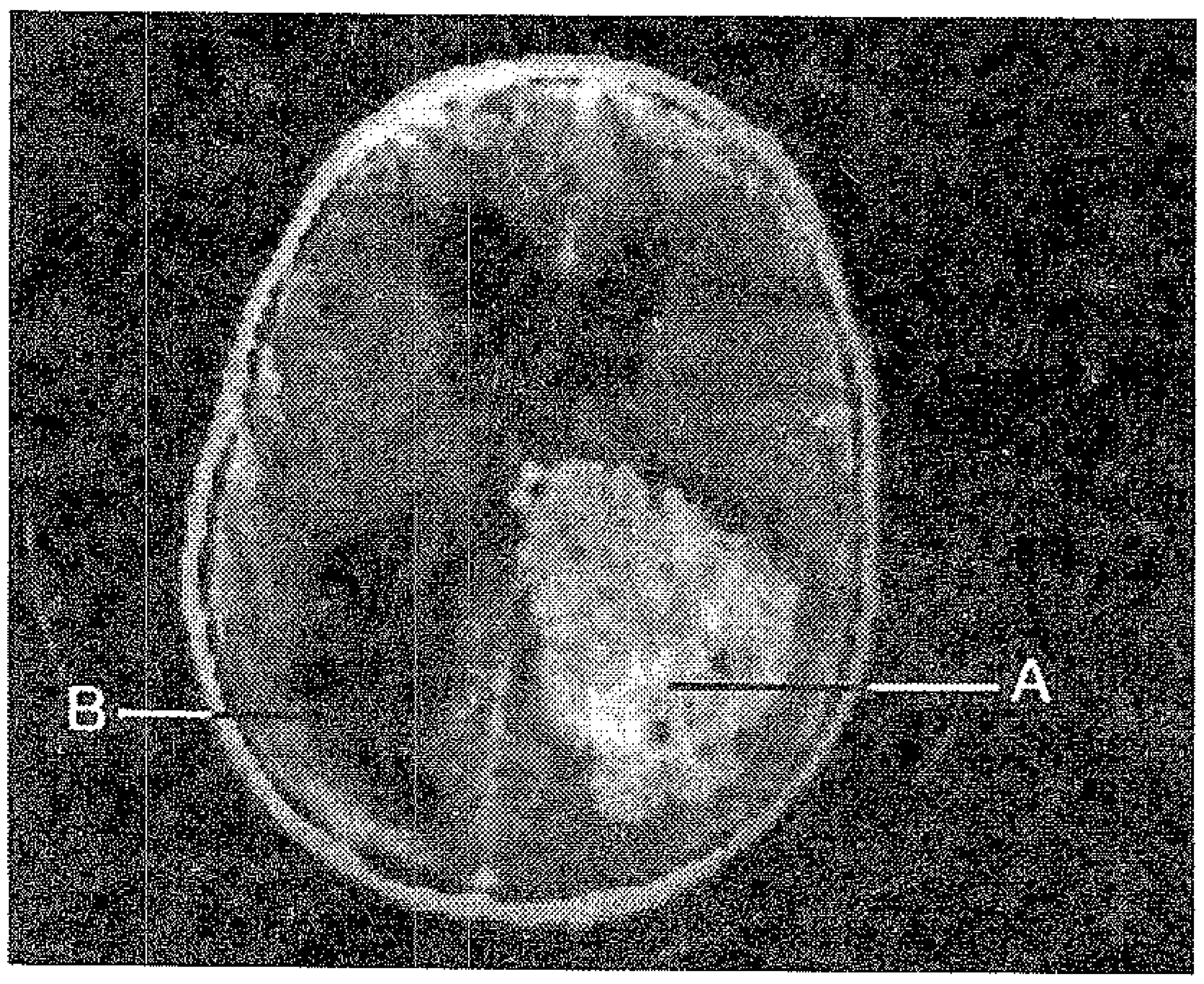


Fig. 12.3. CT cu contrast ilustrând un papilom de plex coroid mare în ventriculul lateral drept (A). Hidrocefalia asociată (B).

Ganglioneuroamele şi gangliogliomele

Sunt tumori rare, bine delimitate, care apar mai ales la copii, predominant pe planşeul ventriculului III. Pot conţine un amestec de celule de două tipuri, provenite din componente neuronale şi astrocitare înconjurate de un ţesut conjunctiv fibros; pot fi parţial chistice. Nu au manifestări clinice şi nu au tendinţă la recidive dacă sunt extirpate.

Colesteatoamele

Sunt dezvoltate din resturi epiteliale care conţin incluzii embrionare încorporate în straturi mai profunde. Sunt incluse aici şi chisturile dermoide şi epidermoide. Chisturile epidermoide au o capsulă conjunctivă subţire şi conţin un material bogat în colesterol provenit din dezintegrarea cheratinei celulelor epiteliale descuamate. Chisturile dermoide conţin foliculi, glande sebacee şi glande sudoripare. Aceste tumori rare sunt localizate preferenţial în unghiurile pontocerebeloase şi în regiunile paraselare. Au tendinţă la recidivă după ablaţie. Deşi materialul din chist este uşor de evacuat, capsula fiind subţire şi foarte aderentă la numeroasele structuri învecinate, este greu de extirpat în totalitate, ceea ce face ca resturi ale ei să refacă prin descuamări ulterioare conţinutul chistului.

Cordoamele

Sunt tumori care apar pe seama resturilor notocordului primitiv. Cele intracraniene apar pe clivus şi pe şaua turcească. Conţin celule clare înconjurate de ţesut conjunctiv trabecular şi sunt în general lobulate. Pot fi invazive erodând osul din vecinătate deşi esenţialmente sunt benigne. Problema delicată este cea a inaccesibilităţii lor chirurgicale.

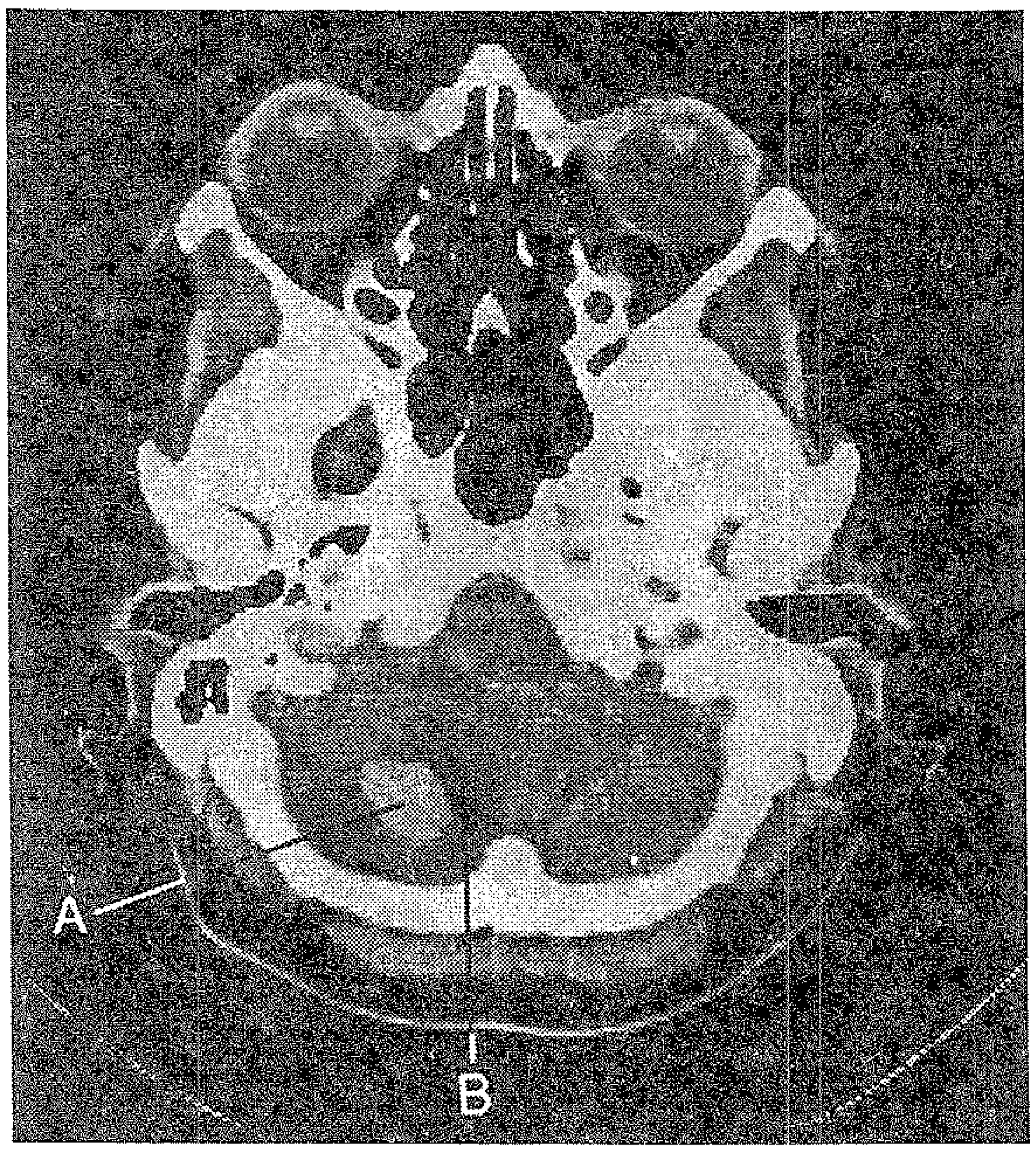


Fig. 12. 4. CT cu contrast; fosă posterioară. Nodulul solid (*A*) cu cavitatea chistică tipica (*B*) ale unui hemangioblastom.

Hemangioblastoamele

Aceste tumori sunt întâlnite la copiii mari sau la adulţii tineri şi sunt cel mai frecvent localizate în cerebel. Constituie 2% din toate tumorile craniene. Rar sunt localizate bulbar sau supratentorial. Multe sunt solitare, dar pot fi şi asociate cu chisturi retiniene, renale sau pancreatice şi cu apariţie familială - boala Von Hippel-Lindau. Hemangioamele sunt uneori tumori solide dar mult mai frecvent sunt chistice, conţinând un mic nodul mural ataşat peretelui intern al chistului (fig. 12.4). Fluidul chistului este galben auriu, iar nodulul solid este roşu. Nodulul conţine multiple vase capilare, fibre de reticulină şi celule clare. Originea lor este incertă, dar ele sunt considerate a fi tumori vasculare. Sunt în general formaţiuni benigne, iar leziunile solitare nu recidivează dacă extirparea a fost completă. Formele familiale au tendinţă mai accentuată la recidivare. Uneori aceste tumori sunt asociate cu producţie de eritropoetină ectopică şi policitemie.

Tumorile de glomus jugular

Acestea sunt neoplazii foarte rare, care apar din structuri adventiciale ale glomusului jugular. Tumoarea se dezvoltă în urechea medie şi poate să se manifeste ca o leziune vasculară pulsatilă care apare în meatul auditiv extern. În aproape 1/2 din cazuri, creşterea tumorală are loc spre fosa posterioară şi se manifestă ca o leziune expansivă de unghi pontocerebelos. Tumoarea este similară cu cea a glomusului carotidian cu celule mari, clare, cuprinse într-o structură de ţesut conjunctiv, cu o vascularizaţie foarte bogată. Poate secreta serotonină.

Limfoamele cerebrale

Sunt tumori iniţial identificate ca sarcoame cu celule reticulare şi microglioame şi recunoscute astăzi ca fiind limfoame ale sistemului nervos central. Ele pot fi primare sau secundare. Astăzi sunt întâlnite mai frecvent şi apar mai ales la pacienţii imunodeprimaţi. Nu pot fi diferenţiate de alte forme de tumori intracraniene prin examen CT sau RMN, ceea ce conferă suficiente argumente pentru obţinerea unor diagnostice histologice chiar în cazurile cu prognostic considerat sumbru.

Celulele microgliale sunt corespondentele din sistemul nervos central ale sistemului monocite/fagocite şi în creier nu există tumori care să reprezinte acest sistem.

Metastazele intracraniene

Deşi în practica neurochirurgicală incidenţa neoplasmelor intracraniene secundare este de numai 4,5 % din toate tumorile intracraniene, acest tip de tumori reprezintă aproximativ 25% din totalul tumorilor intracraniene găsite în studii necropsice. Ele se pot dezvolta în oasele craniului sau în oricare din structurile intracraniene. Deşi apar cel mai fecvent la nivel emisferic sau în cerebel, ele pot apărea şi la nivelul trunchiului cerebral, meningelor sau al nervilor cranieni. De obicei, sunt multiple (fig. 12.5), variabile ca mărime şi bine circumscrise, dar diferenţierea între tumoare şi creierul din jur nu este întotdeauna clară. Sunt leziuni tumorale variabile în consistenţă şi graţie examinărilor CT s-a constatat că hemoragiile intratumorale sunt mult mai frecvente decât s-a crezut altădată. Aspectul celularităţii depinde de sursa primară, dar originea tumorilor mai anaplastice

sau a celor cu necrozare severă centrotumorală este mai greu de stabilit histologic. Cele mai frecvente neoplasme primare metastazante pentru creier sunt cancerul bronşic şi de sân, urmate de melanoamele maligne, carcinoamele renale şi carcinoamele de tub digestiv. Carcinomul tiroidian, deşi rar, metastazează în creier. Retinoblastomul copilului poate infiltra spaţiul subarahnoidian la fel ca depozitele leucemice sau limfomatoase. Limfomul malign şi melanomul pot fi văzute ca neoplasme primare intracraniene. Infiltraţiile meningelor de către carcinoame, leucemii şi limfoame pot produce o meningită malignă, deseori asociată cu paralizii de nervi cranieni inferiori, mărturie a infiltrării bazale din jurul trunchiului cerebral.

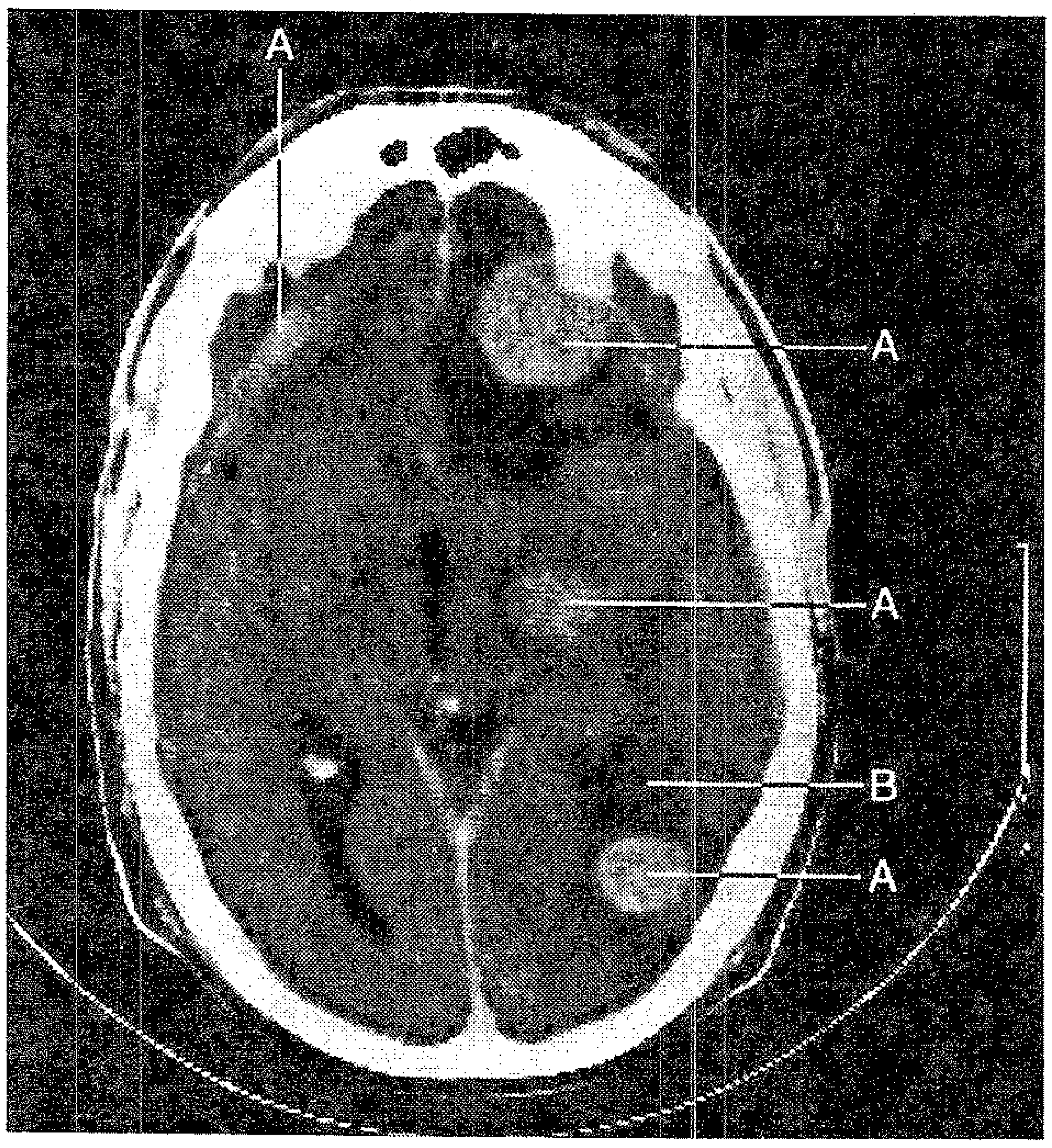


Fig. 12.5. CT cu contrast. Metastaze multiple (*A*), fiecare înconjurată de edem cerebral (*B*).

Fiziopatologie

Efectele oricărei leziuni expansive intracraniene în progresie depind de caracteristicile morfologice ale acesteia, de rata (rapiditatea) creşterii sale, de localizarea sa, de structurile cerebrale comprimate, deplasate sau invadate, de capacitatea de a produce edem cerebral şi de deplasarea sau obstrucţia componentelor lichidiene intracraniene (sanguine sau LCR). Aceste efecte pot fi localizate, generalizate sau combinate.

Infiltrarea sau compresia unor structuri cerebrale normale din proximitatea tumorii produc deficite neurologice. Iritaţia unor structuri emisferice poate produce epilepsie, iar infiltrarea durei poate determina apariţia durerii şi a iritaţiei meningeale. Creşterea masei tumorale în cavitatea craniană inextensibilă va determina hipertensiune intracraniană. Dintre toate efectele enumerate, cel din urmă este şi cel mai important pentru că este capabil de deteriorări ireversibile şi rapide care pot precipita o evoluţie nefavorabilă.

În scop practic, cavitatea craniană poate fi considerată o cutie rigidă conţinând trei elemente importante: parenchimul cerebral, lichidul cefalorahidian şi sânge. Creşterea în volum a oricărei componente de mai sus va determina creşterea presiunii intracraniene care, iniţial, poate fi mascată de mecanisme compensatorii. De exemplu, o tumoare lent crescătoare poate contribui la creşterea în volum a conţinutului cranian care poate fi compensată prin reducerea în volum a LCR evacuat din ventriculii laterali şi din cisternele bazale comprimate. În mod clar, mecanismele compensatorii vor fi mai eficiente dacă factorii care cresc presiunea intracraniană acţionează lent şi progresiv. Curba presiune/volum a presiunii intracraniene nu este liniară ci exponenţială , astfel încât efectele creşterii volumului datorată unei tumori lent crescătoare pot fi compensate mult timp fără riscuri deosebite. Apoi se ajunge la un punct critic, la care reducerea volumului LCR, deplasarea structurilor cerebrale şi, poate, reducerea perfuziei cerebrale nu mai pot fi eficiente pentru o menţinere a presiunii intracraniene la valori acceptabile. De la acest punct critic, chiar mici creşteri de volum vor produce creşteri substanţiale ale presiunii intracraniene.

O dată cu creşterea leziunii expansive, apar şi alte fenomene care sunt semnificative pentru buna desfăşurare a funcţiilor cerebrale şi care pot anunţa o deteriorare clinică rapidă (fig. 12.6 şi fig. 12.7). Deplasările axiale ale creierului la nivelul marii găuri occipitale însoţite de hernieri în canalul spinal al amigdalei cerebeloase sunt aspecte obişnuit întâlnite în tumorile de fosă posterioară. Termenul de herniere este folosit şi pentru deplasările axiale sau laterale ale creierului la nivelul hiatusului tentorial. O tumoare emisferică unilaterală poate deplasa transtentorial partea mediană ipsilaterală a lobului temporal (uncusul). Deplasarea laterală a creierului spre partea sănătoasă, combinată cu hernierea uncusului, poate împinge pedunculul cerebral contralateral spre marginea liberă a tentoriului. Conducerea nervoasă prin fibrele pedunculului comprimat suferă, determinând apariţia unui fals semn de localizare manifestat prin hemipareză ipsilaterală (fenomenul Kernohan). Hernierea transtentorială a uncusului, secundară deplasării laterale a masei emisferei tumorale, poate comprima nervul oculomotor pe ligamentul petroclinoidian, nerv care poate fi, de asemenea, întins de către artera cerebrală posterioară (sau de ramuri ale acesteia) obligată să se deplaseze caudal. Toate aceste acţiuni asupra nervului oculomotor vor determina apariţia midriazei fixe, care poate fi reversibilă într-un stadiu precoce, dar care poate fi ireversibilă dacă vascularizaţia nervului devine ineficientă.

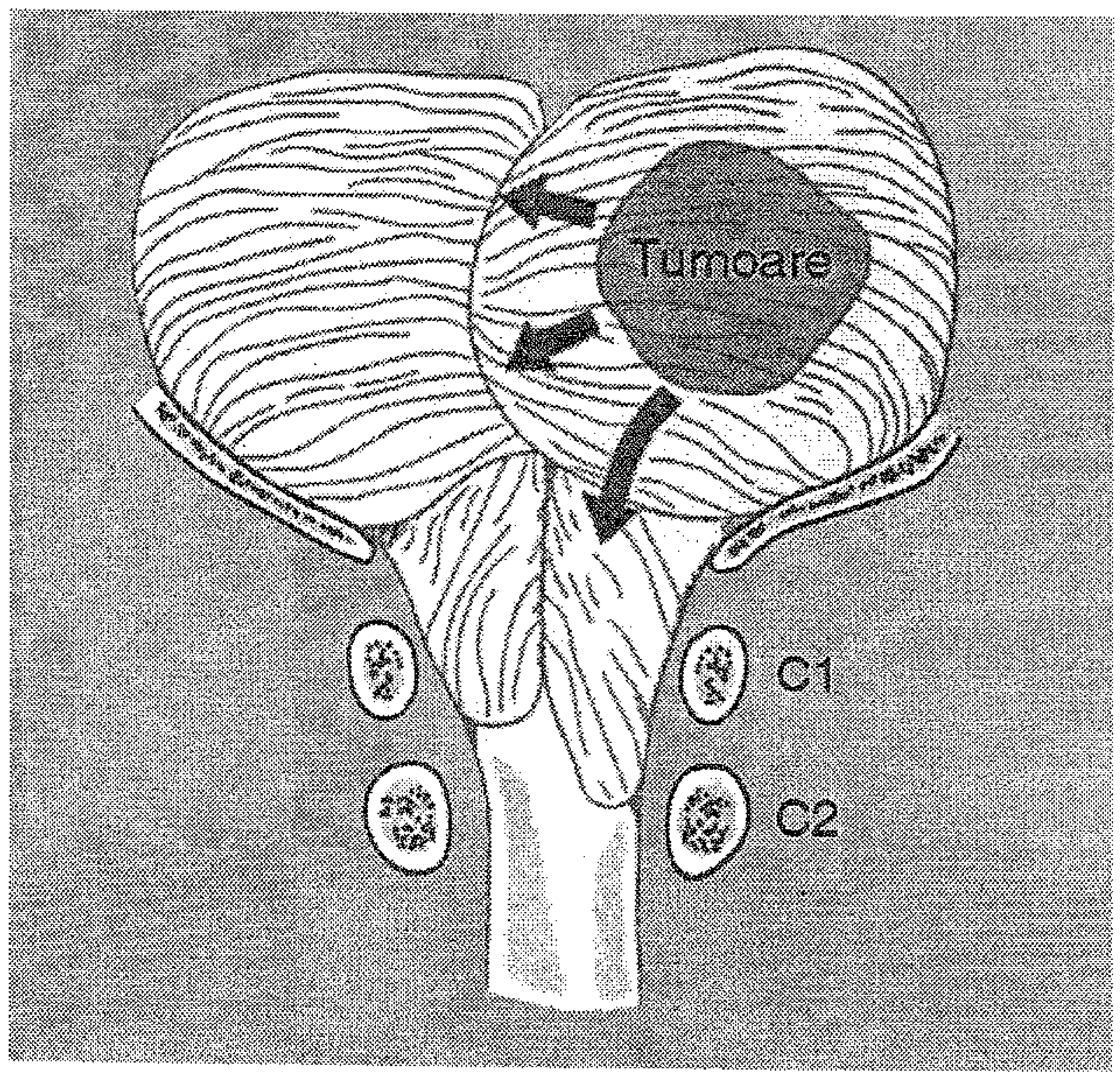


Fig. 12.6. Hernierea amigdalelor cerebeloase. (Reproduse după Jefferson, *Oxford Textbook of Medicine*, 1st ed.).

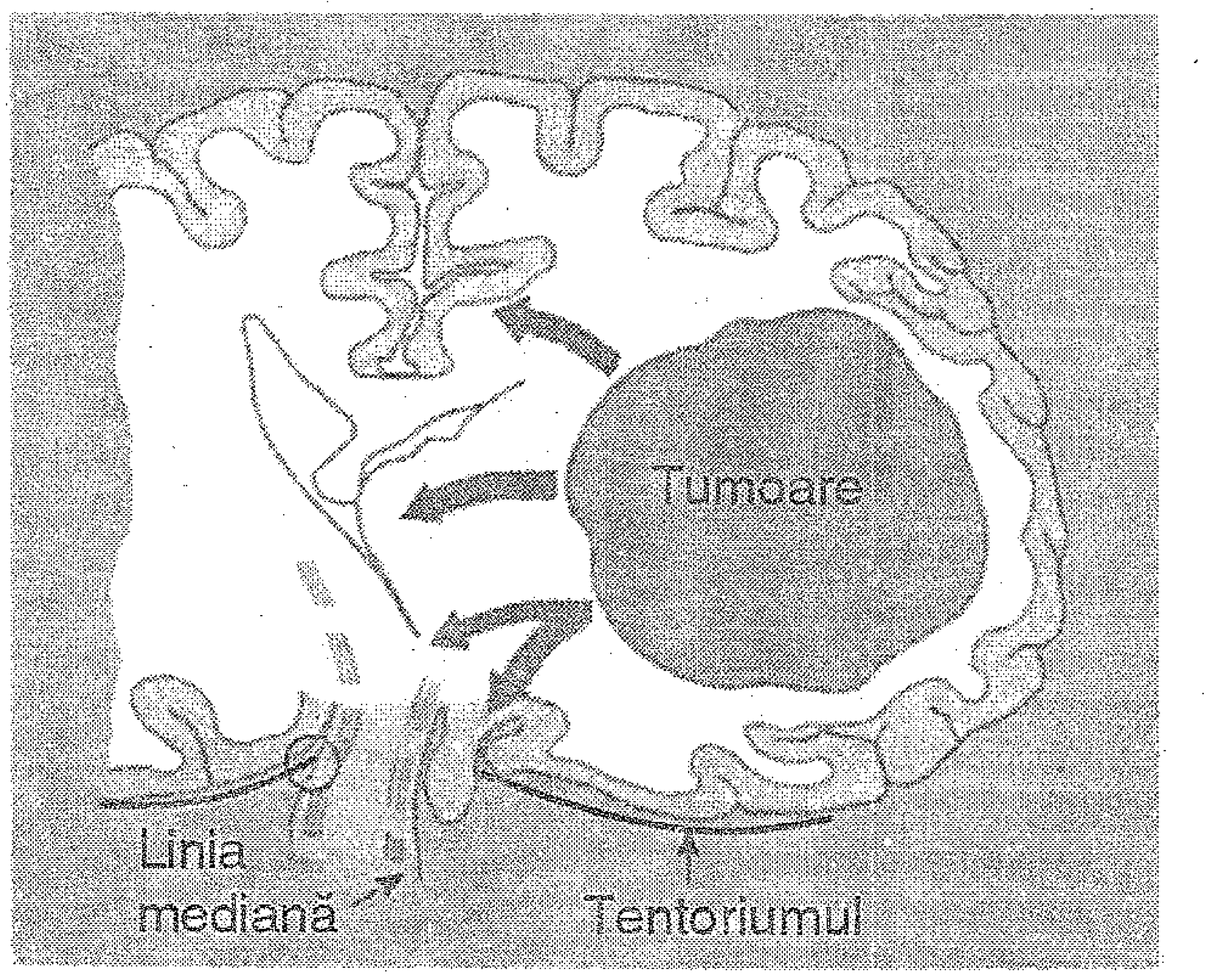


Fig. 12.7. Diagrama aspectului inferior al creierului cu o tumoare de lob temporal stâng. Săgeata arată uncusul comprimând nervul oculomotor. A se nota, de asemenea, cum ramuri din artera cerebrală posterioară tracționează nervul (Reproducere după Jefferson, *Oxford Textbook of Medicine*, 1st ed.)

Tumorile supratentoriale pot apăsa pe tentorium deplasând conținutul fosei posterioare caudal, realizând și prin acest mecanism hernierea amigdalelor cerebeloase prin marea gaură occipitală. Modificările de poziție a trunchiului cerebral exercită tracțiuni asupra vaselor care îl irigă, ceea ce determină apariția la acest nivel a unor leziuni secundare ischemice sau hemoragice care pot fi fatale. Hernierile incipiente transtentoriale sau amigdaliene generează dezechilibre între presiunile supra- și infratentoriale sau între presiunile infratentoriale și spinale care pot avea efecte catastrofale. De aceea, puncțiile lombare trebuie strict interzise înaintea excluderii unor leziuni tumorale, această manevră putând debalansa echilibrele de presiune precar stabilite.

Edemul papilar este expresia presiunii intracraniene crescute și se realizează prin pătrunderea LCR cu presiune crescândă prin teaca nervului optic. Totuși, tumori foarte mari dar lent crescătoare nu sunt totdeauna însoțite de edem papilar demonstrabil. Acest fapt ar putea să aibă legătură și cu permeabilitatea tecii nervului optic pentru LCR. Edemul papilar va fi absent în cazul în care a apărut atrofia optică (numită poststază).

Presiunea intracraniană crescută prelungită determină eroziuni ale unor structuri osoase de la baza craniului, așa încât pacienții ajunși în astfel de situații pot avea rinoree cu LCR sau pot face meningite. Eroziunea extensivă a fosei hipofizare poate apărea mai ales în hidrocefaliile severe, când apofizele clinoide posterioare pot fi erodate. Presiunea intracraniană crescută și cronică poate produce eroziuni ale tăbliei interne a calvariei, determinând aspectul de "impresiuni digitale" vizibile pe radioscopiile simple.

Aspecte clinice

În ciuda variabilității lor, toate tumorile intracraniene se vor manifesta prin combinații variabile a trei manifestări: presiune intracraniană crescută, deficite neurologice focale și epilepsie.

Crizele epileptice focale pot avea valoare de localizare. Deficitele neurologice vor depinde, în mare măsură, de sediul tumorii, iar hipertensiunea intracraniană depinde de volumul tumorii, edemul peritumoral și de eventuala hidrocefalie obstructivă secundară. Tulburări mai generale, sistemice, pot să apară mai ales în cazul tumorilor secretante de hormoni hipofizari sau în bolile cerebrometastatice. Rigiditatea cefei și durerea la pacienții cu tumori intracraniene pot fi datorate fie infiltrărilor tumorale locale ale meningelor, fie hernierilor amigdalei cerebeloase.

Presiunea intracraniană crescută

Semnele presiunii intracraniene crescute sunt cele mai sumbre manifestări ale leziunilor tumorale intracraniene, care obligă clinicianul la practicarea unor investigații urgente. Simptomele cardinale sunt durerea de cap, vărsăturile și somnolența. Durerea de cap poate să apară în orice moment al zilei, dar de obicei este matinală, trezind pacientul din somn. Acest fapt este în parte datorat creșterii presiunii parțiale a CO_2 în sânge, care determină vasodilatație, factor care crește presiunea intracraniană. Durerea de cap este accentuată în poziția aplecată sau la tuse și este recunoscută ca fiind diferită calitativ de durerea de cap prealabilă, chiar în cazul unor pacienți cu antecedente migrenoase. Durerea de cap poate fi acompaniată de vărsături,care o pot ameliora. Durerea de cap are rareori valoare de localizare, dar în general tumorile de fosă posterioară se prezintă cu dureri occipitale sau cervicooccipitale. Redoarea de ceafă acompaniată de dureri occipitale la un pacient cu suspiciune de leziune expansivă intracraniană necesită investigații imediate.

Vărsăturile apar uneori ca simptom izolat sau precedând cefaleea cu luni de zile, mai ales în cazurile de tumori ale ventriculului IV.

Două simptome sumbre ale presiunii intracraniene crescute sunt scăderea acuității vizuale și deteriorarea nivelului de vigilență. Edemul papilar este prezent la numai o jumătate dintre pacienții cu tumori intracraniene. Edemul papilar cronic se poate manifesta cu mărirea petei oarbe sau cu scotoame centrale iar mai apoi, în evoluție, cu episoade de orbire tranzitorie. Aceste episoade pot fi precipitate de tuse, alte eforturi fizice sau poziții aplecate. Presiunea intracraniană crescută prelungită poate produce pierderea vederii, o dată cu instalarea atrofiei optice.

În stadiile precoce, modificările nivelului de conștiență pot fi observate de rude sau prieteni, ele manifestându-se prin apatie, oboseală și somnolență. Grade mai severe de hipertensiune intracraniană asociată cu distorsiuni ale trunchiului cerebral și cu hernieri ale amigdalelor cerebeloase sau tentoriale pot duce la deteriorări dramatice ale stării de conștiență, stare care necesită o atenție medicală crescută.

La copiii mici, presiunea intracraniană crescută poate determina alterarea stării generale, apatie, atitudini care sugerează durerea de cap, vărsături și, de asemenea, proeminența fontanelelor neînchise încă sau creșterea circumferinței craniului. La copiii mai mari pot să apară dehiscențe de suturi între oasele craniului, iar la percuția capului se poate percepe un sunet de "ulcior crăpat".

Deficite neurologice focale

Ele depind de tipul de tumoare și de sediul intracranian al acesteia. Aici vor fi descrise numai unele sindroame specifice asociate celor mai frecvente tumori intracraniene.

În general, leziunile expansive ale emisferelor cerebrale, situate frontal, vor produce modificări mentale și comportamentale, iar cele care afectează lobul frontal posterior vor produce și hemipareze contralaterale; leziunile expansive parietale vor produce tulburări de sensibilitate contralaterale de tip cortical și hemianopsie homonimă; leziunile expansive temporale vor produce tulburări ale memoriei, ale afectivității, uneori hemianopsii sau

cvadrananopsii şi tulburări de vorbire de tip afazic în leziuni ale ariilor temporoparietale sau temporofrontale din emisfera dominantă. Tumorile de trunchi cerebral se manifestă prin tulburări ale oculomotilităţii, echilibrului şi de motilitate. Leziunile din emisferele cerebeloase vor determina apariţia ataxiei membrelor iar cele cerebeloase mediane vor determina apariţia mersului ataxic. Tumorile care comprimă sau invadează căile vizuale vor produce tulburări ale vederii şi tulburări de câmp vizual. Tumorile situate în unghiul pontocerebelos vor determina compresie asupra trunchiului cerebral şi a cerebelului împreună cu afectarea nervilor cranieni V, VII, VIII şi uneori X. Tumorile frontale sau de lob temporal anterior din emisfera nondominantă şi cele din treimea anterioară a corpului calos sau din ventriculi pot să se manifeste numai prin semne de hipertensiune intracraniană fără deficite neurologice focale. Leziunile bifrontale pot determina apariţia unei deteriorări intelectuale cu pierderea memoriei şi cu incontinenţă urinară, iar cele care implică ventriculul III şi hipotalamusul pot produce modificări hormonale şi metabolice, dar şi alte modificări induse de posibila apariţie a hidrocefaliei obstructive.

Două tehnici ale examenului neurologic obiectiv pot fi ignorate sau pot fi prost puse în practică de către clinicienii mai puţin experimentaţi: testarea simţului mirosului şi examinarea câmpului vizual. Există, probabil, mulţi pacienţi diagnosticaţi ca având o simplă demenţă şi care de fapt suferă de meningiom de şanţ olfactiv la care a fost omisă testarea simţului mirosului. Acesta poate fi pierdut şi în cazul tumorilor extrinseci care invadează baza fosei craniene anterioare.

Exceptând efectul edemului papilar, vederea poate fi afectată când masa tumorală comprimă nervul optic sau chiasma optică şi când întrerupe parţial sau in întregime radiaţiile optice. Clasic, leziunile chiasmatice produc hemianopsie bitemporală dar, luând cazurile cele mai frecvente, deficitul de vedere este asimetric, producând tulburarea clară de câmp vizual la un ochi în timp ce la celălalt sunt necesare testări rafinate pentru decelarea anomaliilor de câmp vizual. Când sunt lezate radiaţiile optice, sunt afectate hemicâmpul nazal la un ochi şi hemicâmpul temporal la celălalt (hemianopsia homonimă contralaterală). Leziunile temporale afectează mai ales cvadranul superior contralateral iar cele parietale – cvadranul inferior contralateral. Deficitul de vedere poate fi surprinzător de mare fără ca pacientul să realizeze existenţa acestuia; de exemplu, pierderea totală a vederii la un ochi rămâne ignorată până când apar, din anumite motive, tulburări de vedere la ochiul celălalt sau când prin tulburări ale câmpului vizual bolnavul face un accident de circulaţie rutieră. Determinarea acuităţii vizuale şi a tuburărilor de câmp vizual sunt greu de stabilit la copii.

Tumorile mezencefalice pot produce modificări complexe ale mişcărilor globilor oculari (paralizii oculare internucleare). Paralizia izolată de nerv III poate fi nucleară, dar este mai frecvent tronculară când este determinată de hernierea uncală. Paralizia de nerv VI poate fi uni- sau bilaterală, având rareori valoare de localizare. De obicei, această paralizie este un efect secundar al creşterii presiunii intracraniene, când deplasarea creierului comprimă nervul pe artera cerebeloasă anteroinferioară. Tumorile pineale comprimă mezencefalul dorsal, ceea ce determină abolirea posibilităţii de a privi în sus şi, de asemenea, reacţii pupilare anormale (sindromul Parinaud).

Tulburările nervului V se manifestă cu dureri sau parestezii ale feţei pe teritoriul uneia sau mai multor ramuri ale rădăcinii senzitive. Locul de elecţie al tumorilor care afectează nervul V este în regiunea punţii, cel mai frecvent fiind vorba de schwannoame sau meningioame de unghi pontocerebelos. Uneori, tulburări de sensibilitate şi motorii trigeminale sunt observate împreună în leziunile tumorale pontine.

Leziunile periferice ale nervului facial sunt deseori asociate unor leziuni tumorale ale bazei craniului, dar cele mai frecvente afectări ale nervului facial sunt cele centrale, care apar în tumori emisferice cu invazia capsulei interne. Schwannoamele acustice pot, deseori, întinde nervul facial dar parezele faciale de tip periferic constituie un semn neurologic foarte tardiv.

Cea mai mare parte a schwannoamelor nervului VIII apar pe componenta vestibulară a acestuia, prezentând clinic hipoacuzie senzorineurală unilaterală (a se vedea şi subcapitolul 3.5). Răspunsul vestibular caloric este diminuat sau scăzut (apa rece instilată în conductul auditiv extern stimulează în mod normal canalul semicircular lateral, ceea ce produce nistagmus cu componenta rapidă de partea opusă instilării). Extinderea în jos a tumorii poate afecta nervii cranieni IX şi X, extinderea posterioară afectează cerebelul cu apariţia ataxiei membrelor sau a trunchiului, iar extinderea medială poate comprima nervul cranian V şi trunchiul cerebral, traduse clinic prin tulburări ale sensibilităţii feţei şi semne de suferinţă de fibre lungi. Tumorile de nerv acustic sunt observate mai ales la persoane de vârstă înaintată, la care demenţa, surditatea şi ataxia sunt atribuite uneori altor suferinţe.

Nervii cranieni XI şi XII sunt afectaţi de tumori ale bazei craniului, cum ar fi cordomul sau alte tumori mari ale fosei posterioare care se extind spre foramen magnum.

Epilepsia

(a se vedea şi subcapitolul 4.1)

Neoplaziile intracraniene supratentoriale furnizează 10% din epilepsiile cu debut tardiv (după vârsta de 25 ani). Diagnosticul de tumoare trebuie totuşi avut în vedere, mai ales în cazul epilepsiilor focale în care se observă modificări ale caracterelor crizelor. Epilepsiile apar în 30% din cazurile cu tumori supratentoriale, iar tipul de criză poate da unele indicaţii cu privire la locul şi natura tumorii. Crizele olfactive şi gustative implică existenţa unei tumori a lobului temporal medial, în timp ce atacurile focale, mai ales de tip senzitiv cu debut crural, îndreaptă atenţia către un meningiom parasagital (de coasă a creierului). Uneori, crizele aparent idiopatice pot preceda cu ani de zile alte simptome sugestive pentru tumori intracraniene şi oferă astfel cheia adevăratei istorii naturale a leziunii tumorale. Acesta este mai ales cazul oligodendroglioamelor. În astrocitoamele maligne rapid crescătoare, intervalul de timp dintre apariţia crizelor şi apariţia altor semne neurologice focale determinate de tumoare, poate fi de numai câteva săptămâni.

Alte simptome şi semne

Când apar modificări comportamentale sau tulburări ale memoriei, istoricul trebuie obţinut de la rudele sau prietenii pacienţilor şi nu de la aceştia, care pot furniza date false. Modificările pot fi deseori ignorate de pacienţi. Apropiaţii pacientului pot relata date mai exacte despre modificări psihice recente ca agresivitate, apatie, negativism, lipsă de cooperare sau tulburări de memorie. Afazia expresivă poate fi luată în mod greşit drept confuzie, iar afazia receptivă drept surditate, de unde derivă importanţa folosirii unor teste clinice simple pentru diagnosticul diferenţial.

Tulburări sistemice mai generalizate pot fi observate la pacienţii cu metastaze cerebrale la care unele semne pot fi în relaţie cu neoplasmul primar. Adenoamele hipofizare nesecretante

şi craniofaringioamele pot produce hipopituitarism, în timp ce tumorile hipofizare secretante pot determina apariţia acromegaliei şi gigantismului sau hiperprolactinemiei cu infertilitate, galactoree şi amenoree. Pinealoamele sunt uneori asociate cu pubertatea precoce, iar leziunile hipotalamice (de exemplu craniofaringiomul) pot produce diabet insipid, hiperfagie şi tulburări ale termoreglării.

Diagnosticul diferenţial

Simptomele tumorilor intracraniene au, de obicei, debut foarte lent, astfel că majoritatea diagnosticelor diferenţiale se fac cu suferinţe care determină creşterea presiunii intracraniene asociată cu apariţia semnelor neurologice progresive şi cu crize, şi mai puţin cu boli cu debut brusc, cum ar fi cele ale patologiei cerebrovasculare. Totuşi, sunt meningioame cu debut fluctuant, care pot mima un atac ischemic tranzitor sau un ictus incomplet constituit. Diagnosticul diferenţial al tumorilor intracraniene se face cu:hematomul subdural cronic care nu întotdeauna este precedat de un traumatism craniocerebral şi de multe ori se manifestă numai prin fluctuaţii ale nivelului de conştienţă; infarctele cerebrale; tromboza venelor corticale; hipertensiunea intracraniană benignă care apare mai ales la femei tinere şi se manifestă cu dureri de cap, edem papilar, pareză de nerv cranian VI dar fără somnolenţă; abcesele cerebrale asociate în mod obişnuit cu infecţii sinuzale, otice sau cu boli congenitale de inimă; encefalitele cu herpes simplex; bolile granulomatoase incluzând goma sifilitică sau tuberculoza; diverse hidrocefalii, altele decât cele asociate cu tumori (de exemplu stenoza apeductală). Pacienţii deja cunoscuţi cu afecţiuni maligne, având localizări extracerebrale şi care au simptome neurologice, vor fi obligatoriu investigaţi pentru prezumtive metastaze cerebrale.

Investigaţii

Rapiditatea progresiei simptomelor va determina urgentarea investigaţiilor cu internarea în spital dacă acest lucru se consideră necesar. Investigaţiile neradiologice vor include campimetria în cazul suspectării compresiilor de nervi sau chiasmă optică, teste vestibulare calorice, audiometrie, potenţiale evocate de trunchi cerebral în cazul suspectării unei tumori de nerv acustic, examinări paraclinice endocrinologice în cazurile suspecte de adenoame hipofizare, teste serologice şi hematologice pentru excluderea sifilisului şi a altor infecţii bacteriene.

Electroencefalografia are un rol limitat în diagnosticul tumorilor cerebrale. Ea poate fi utilă în unele cazuri de epilepsie focală şi împreună cu înregistrări sfenoidale poate fi valoroasă în diagnosticul crizelor de lob temporal la copil. În aceste cazuri, ea poate decela existenţa crizelor monofocale în lobul temporal mezial şi poate oferi indicaţii în legătură cu oportunitatea efectuării lobectomiei temporale sau a hipocampectomiei.

Radiografia pulmonară este obligatorie în toate cazurile suspecte de tumori intracraniene pentru a exclude neoplasmul primar pulmonar sau tuberculoza.

Radiografiile de craniu

Radiografiile simple de craniu pot arăta semne ale presiunii intracraniene crescute atât la adulţi cât şi la copii (eroziunea dorsului selar, impresiuni digitale, dehiscenţă de suturi). Calcificările sunt observate în oligodendroglioame, în aproape toate cazurile de craniofaringiom al copiilor şi la o jumătate din cele ale adulţilor. Calcificarea glandei pineale la copil este sugestivă pentru tumoarea pineală. Tumorile unilaterale misferice ale adultului pot deplasa o glandă pineală calcificată.

Hiperostoza sau eroziunea osoasă pot să apară în proximitatea meningioamelor iar schwannoamele de nerv acustic pot eroda meatul auditiv intern. În acest ultim caz este indicată tomografia sau RMN de stâncă temporală.

Scintigrafia cerebrală

Această investigaţie este azi rareori utilizată. Deşi poate să vizualizeze 50–75% din neoplaziile supratentoriale, metoda este de mică valoare pentru cele subtentoriale.

Rezonanţa magnetică nucleară şi tomografia axială computerizată

Deşi RMN nu pare probabil să înlocuiască complet CT, în investigaţia tumorilor intracraniene ea este de mare valoare, mai ales în vizualizarea metastazelor cerebrale multiple şi mici, a tumorilor de bază de craniu, în diferenţerea tumorilor de leziuni de demielinizare şi în decelarea masei tumorale din interiorul unei zone de edem. Actualmente, RMN este investigaţia de elecţie preoperatorie pentru tumori intracraniene, deşi uneori este util de avut atât imagini RMN cât şi imagini CT. Pentru vizualizarea bună a tumorilor intracraniene, RMN se pondereează atât în T_1 cât şi în T_2, iar creşterea de contrast cu gadolinium este în mod particular utilă în diagnosticul meningitelor maligne (fig. 12.8).

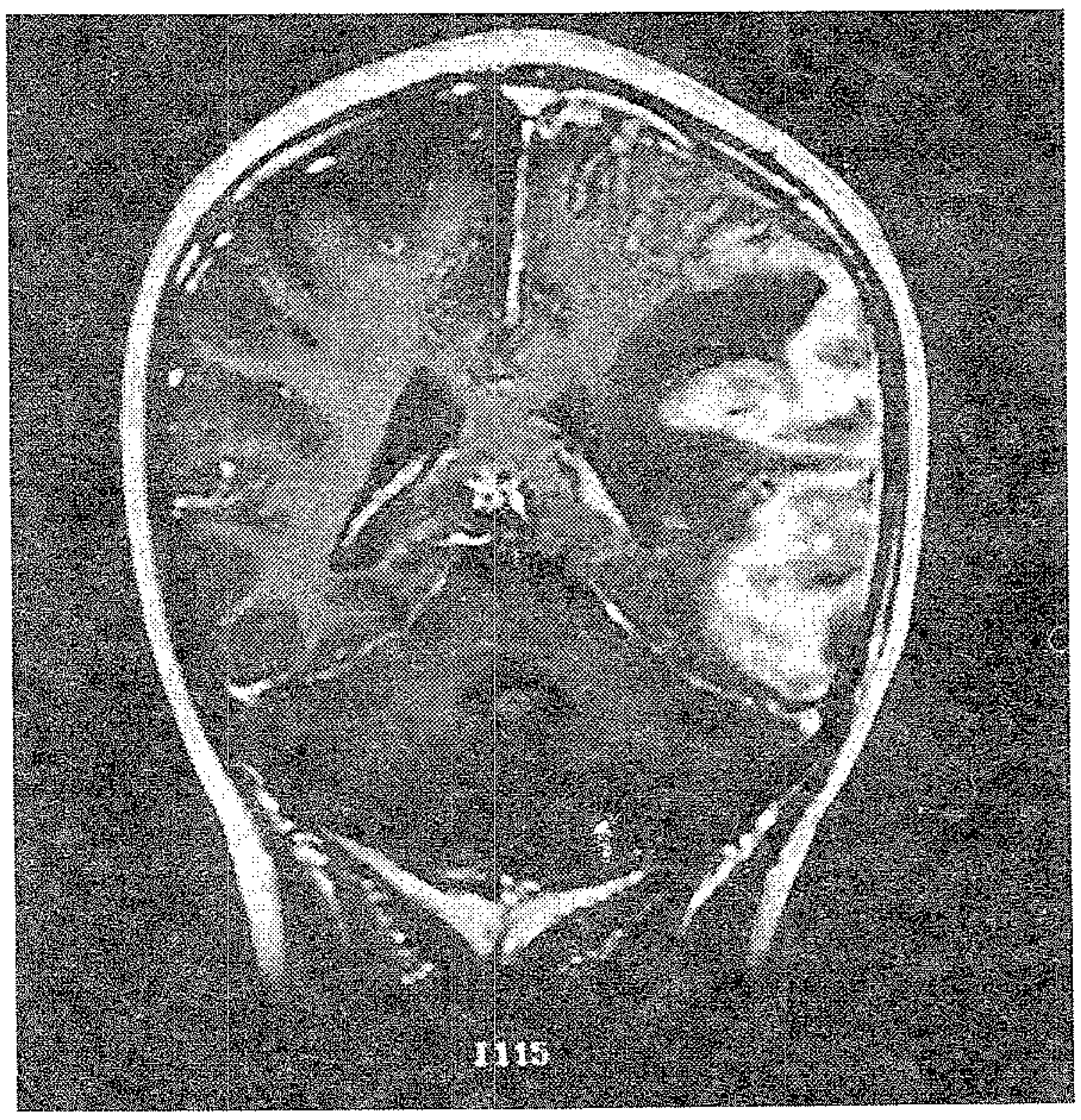


Fig. 12.8. RMN coronală contrastată cu gadolinium care arată o tumoare emisferică întinsă înconjurată de edem cerebral şi cu inflitrare meningeală.

Chiar dacă RMN este accesibilă, unii pacienţi nu pot fi supuşi acestei investigaţii din cauza claustrofobiei, a antecedentelor neurochirurgicale cu inserţie de materiale metalice (de obicei clipsuri de tip vechi folosite pentru tratamentul anevrismelor) sau a pacemaker-urilor cardiace. RMN este mai puţin utilă în diferenţierea hemoragiilor intratumorale de hematoamele intracerebrale primare.

CT cu substanţă de contrast decelează peste 95% din tumorile intracraniene cu o rezoluţie de aproximativ 2 mm, depinzând de densitatea tumorală în comparaţie cu ţesutul cerebral

învecinat. CT poate arăta dacă tumoarea este solidă sau parţial chistică şi, de asemenea, arată deplasarea laterală produsă de tumoare sau de edemul peritumoral. Mărimea tumorii nu este întotdeauna fidel redată şi pot apărea uneori dificultăţi de diferenţiere între glioamele infiltrative şi edemul cerebral peritumoral. Tumorile produc, deseori, hiperemii periferice reactive iar când neoplasmul este partial necrotic apare o imagine circulară hiperdensă, inconjurând un centru hipodens. În aceste împrejurări este imposibil de diferenţiat prin CT o tumoare de un abces cerebral, diferenţiere posibilă prin RMN. În fine, atât CT cât şi RMN pot vizualiza prezenţa hidrocefaliei obstructive asociată tumorilor cerebrale.

Angiografia cerebrală

Înainte de apariţia CT, angiografia era metoda de elecţie utilizată în diagnosticarea paraclinică a tumorilor cerebrale. În momentul de faţă, este utilizată ca metodă asociată altor metode moderne neuroimagistice pentru excluderea malformaţiilor arteriovenoase, este utilizată pentru embolizarea preoperatorie a unor tumori puternic vascularizate şi ca investigaţie preoperatorie pentru decelarea arterelor de vascularizaţie a tumorii şi a relaţiilor acestora cu structurile vasculare de vecinătate mai importante. Dacă RMN nu este accesibilă, atunci faza venoasă a angiografiei poate fi utilă în stabilirea planului operator pentru ablaţia meningioamelor parasagitale care pot implica sinusul sagital.

Tratament

Cu excepţia cazurilor la care vârsta sau condiţia fizică precară exclud operaţia, cele mai multe tumori intracraniene vor necesita o formă sau alta de intervenţie neurochirurgicală, fie pentru obţinerea unor detalii histologice, fie paliative, pentru controlul crizelor sau al simptomelor neurologice, fie curative, cu ablaţia completă a tumorii. Pentru tumorile maligne, intervenţia neurochirurgicală este deseori asociată cu radioterapia (tabelul 12.3). Tratamentul medical este de susţinere sau simptomatic sau cu agenţi antitumorali specifici.

Tratamentul de urgenţă

Principalele tulburări asociate tumorilor intracraniene care necesită investigaţii şi tratament de urgenţă sunt presiunea intracraniană crescută, mai ales cea asociată cu tulburări ale conştienţei şi/sau scăderea acuităţii vizuale şi crize epileptice. Crizele vor fi întrerupte cu 10 mg diazepam administrat intravenos, iar în caz de eşec cu 10 ml paraldehidă injectată intramuscular (doza pentru adult). Stabilirea cauzei creşterii presiunii intracraniene este importantă şi mijloacele cele mai certe în acest scop sunt RMN sau CT. Hipertensiunea intracraniană datorată tumorii şi edemului peritumoral poate fi redusă prin administrarea intravenoasă de furosemid sau de manitol 20% (200 ml în aproximativ 15 minute). Dexametazona în doze de 12–16 mg poate fi, de asemenea, utilă în cazuri extreme.

Tabelul 12.3. **Tratamentul şi prognosticul celor mai frecvente tumori intracraniene**

Tumoarea	Metoda chirurgicală cea mai obişnuită	Efectul radioterapiei	Prognosticul
Glioblastomul	Biopsie sau ablaţie parţială	Minim	Supravieţuiri pe un an în mai puţin de 20% din cazuri
Astrocitomul	Biopsie sau ablaţie parţială; decompresie	Variabil, în medie eficientă în 10% din cazuri	Supravieţuiri de 5 ani la aproximativ 50% din cazuri
Oligodendrogliomul	Biopsie sau ablaţie subtotală	Indicată în recurenţe Efecte modeste	Supravieţuiri de 10 ani la 55% din pacienţi Tendinţă la malignizare
Astrocitomul cerebelos chistic	Ablaţie completă	În general nu se foloseşte	Peste 70% din cazuri nu au recurenţe
Ependimomul	Ablaţie radicală posibil asociată cu şunt	Variabil, probabil sensibil	Supravieţuiri de 5 ani în 40–50 % din cazuri
Meduloblastomul	Ablaţie radicală posibil asociată cu şunt	Iradierea întregului nevrax îmbunătăţeşte prognosrticul	Supravieţuire de 1 an în medie; cifrele recente net mai favorabile
Hemangioblastomul	Ablaţie radicală posibil asociată cu şunt	În general nefolosită	Recurenţe în 15% din cazuri, prognostic excelent dacă ablaţia este totală
Meningiomul	Ablaţie completă	Efect minim	Recurenţe în 10% din cazurile cu ablaţie "completă" ocazional malignitate clară
Schwannomul de nerv acustic	Ablatie completă	Nefolosită	Prognostic excelent în cazul ablaţiei totale; recurenţe frecvente la ablaţiile subcapsulare
Craniofaringiomul	Ablaţie completă sau subtotală	Indicată în ablaţii subtotale; scade la sub 10% recurenţele la 5 ani	10% recurenţe la 5 ani după ablaţie totală dar cu risc înalt de disfuncţii endocrine
Adenoamele hipofizare	Microadenectomie transnazală; craniotomie transfrontală pentru tumorile supraselare; ablaţie totală pe cale transsfenoidală sau pe cale transetmoidală	Indicată pentru tumori invazive sau recurente. Răspuns variabil, probabil cu beneficii	Aproximativ 12% recurenţe după cură chirurgicală asociată cu radioterapie

Tabelele 12.2 şi 12.3 provin din tabelele publicate în *Medicine International* şi reproduse cu permisiunea Medical Education (International) Ltd.

Corticosteroizii pot fi folosiţi în cazuri mai puţin urgente, de exemplu în cele la care CT a arătat o leziune tumorală intracraniană înconjurată de edem dar cu semne neurologice lent progresive. Dexametazona, 4 mg la fiecare 6 ore, produce ameliorarea simptomelor neurologice prin reducerea edemului cerebral mărind astfel siguranţa actului chirurgical care va urma. În cazul dubiilor diagnostice între o leziune tumorală şi un abces cerebral nu se vor administra corticosteroizi decât după tranşarea diagnosticului către cel de tumoare.

Presiunea intracraniană crescută datorată hidrocefaliei obstructive necesită drenaj ventricular realizat prin diferite proceduri sau prin şuntare ventriculară. O dată acest lucru realizat, se pot continua mai în linişte restul investigaţiilor necesare pentru intervenţia neurochirurgicală de elecţie.

Durerea de cap puternică poate fi tratată cu codeină sau dihidrocodeină, alte analgetice opiacee fiind contraindicate datorită tendinţei lor de a deprima respiraţia, de a scădea nivelul de conştienţă şi răspunsul pupilar. Vărsăturile pot fi calmate cu metoclopramid sau ciclizină.

Tratamentul chirurgical

De câte ori este posibil, tratamentul chirurgical are drept ţintă ablaţia totală a tumorii fără ca aceasta să producă deficite neurologice. Tumorile benigne accesibile chirurgical, care nu interesează structuri cerebrale importante ca trunchiul cerebral, ganglionii de la bază sau vasele mari, sunt curabile prin excludere chirurgicală totală. Intraoperator se pun în balanţă riscurile unei intervenţii chirurgicale radicale, care ar putea periclita funcţiile vitale, pe de o parte, cu posibilele recurenţe acceptabile de peste ani, sau a unor intervenţii mai puţin radicale (deci cu lăsarea pe loc a unor mici fragmente tumorale), pe de altă parte. Tumorile la care în mod obişnuit se tentează excizia completă sunt meningioamele, chisturile coloide, neurofibroamele, schwannoamele şi adenoamele hipofizare. Cele mai multe tumori supratentoriale sunt înlăturate prin craniotomie, abordarea făcându-se în raport cu sediul tumorii. Adenoamele hipofizare sunt abordate pe cale transsfenoidală, transetmoidală sau transcraniană. Adenoamele cu componentă supraselară importantă, mai ales cele asociate cu compresiuni chiasmatice sau de nervi optici, sunt în mod tradiţional abordate prin craniotomie. Totuşi, astăzi, chiar şi cele mai mari adenoame hipofizare sunt eficient abordate pe cale transsfenoidală, cu rezultate mai bune atât privind prezervarea funcţiilor hipofizare cât şi a riscului micşorat de epilepsie postcură chirurgicală.

Glioamele polare de lob frontal, temporal şi occipital sunt curabile prin lobectomie cu o linie de excizie care să depăşească limitele aparente ale tumorii apreciate la CT sau (cu exactitate mai mare) la RMN. Totuşi, chiar şi în aceste împrejurări examinările histologice pot arăta că tumoarea nu a fost exclusă în totalitate. Beneficiul acestor intervenţii rămase paliative constă în decompresie internă şi (în cazul unor tumori lent crescătoare) în remisiuni considerabile ale simptomatologiei. Lobectomia este cea mai adecvată metodă în cazul tumorilor polare cu hipertensiune intracraniană şi cu puţine semne neurologice focale.

Ablaţia completă a metastazelor cerebrale unice este adeseori satisfăcătoare. Chiar şi în cazurile în care nu se poate prelungi viaţa, calitatea supravieţuirii este uneori remarcabilă. De exemplu, pacienţi complet incapacitaţi datorită ataxiei şi vărsăturilor determinate de o metastază cerebeloasă pot fi mult amelioraţi prin excizia tumorală.

Decizia de a încerca îndepărtarea chirurgicală completă a craniofaringioamelor este uneori foarte dificilă. Aceste tumori au o mare tendinţă la recidivare dacă nu au fost extirpate în totalitate şi cea mai mare şansă pentru bolnav este o extirpare cât se poate de completă, urmată de radioterapie. Totuşi, extirparea completă este deseori urmată de disfuncţii severe hipotalamice şi hipofizare, cu deficite endocrine care, uneori, pot face viaţa intolerabilă pentru un pacient.

În mod similar, supravieţuirea îndelungată în cazurile cu meduloblastom sau cu ependimom este oferită de extirparea pe cât posibil completă a acestora, urmată de radioterapie. La aceste cazuri, încercările de excizie completă sunt limitate de riscurile de a leza structuri ale planşeului ventriculului IV; excizia completă este de dorit ori de câte ori este posibilă.

Glioamele maligne cu infiltrare difuză sunt rareori posibil de extirpat în totalitate. Scopul chirurgical este de a extirpa cât mai mult din tumoarea, fără ca intervenţia să producă apariţia unor deficite neurologice suplimentare. Deseori, prin operaţie se realizează o decompresie internă bună, ceea ce conferă avantaje teoretice ulterioare pentru o cură radioterapică mai eficientă. Decizia abordării unei extirpări subtotale depinde de vârsta şi starea generală a pacientului, de consistenţa tumorii judecată după criterii CT sau RMN (tumorile cu componente dense mici şi cu chisturi mari pot fi uşor decomprimate) şi de sediul tumorii. Tumorile superficiale din emisfera nondominantă pot fi supuse unor intervenţii mai radicale decât cele profunde din emisfera dominantă.

Cu ajutorul CT şi RMN s-a crezut că se poate obţine o precizie diagnostică suficientă pentru diferenţierea neoplasmelor intracraniene între ele precum şi pentru a le distinge de alte suferinţe neurologice. În ciuda acestor metode de diagnostic paraclinic avansate, rămân încă dificultăţi de diagnostic diferenţial între abcesele cerebrale, tumorile benigne şi neoplaziile maligne. Din aceste motive este de dorit în aproape toate cazurile să se obţină ţesut cerebral pentru biopsie. Acest lucru se poate realiza cu ajutorul acelor de biopsie introduse prin mici orificii de trepan după metode stereotaxice sau prin craniotomie. Totuşi, tumorile pot fi uneori profunde, situate în ganglionii bazali, în talamus, în trunchiul cerebral, cazuri în care chiar biopsia cu ajutorul acului poate fi periculoasă. Biopsia stereotaxică cu ghidaj CT sau RMN este astăzi cu mult mai simplă decât cea din trecut când se folosea ventriculografia cu contrast.; metoda actuală este mult mai puţin riscantă şi mai sigură în a obţine probe din tumoare pentru examene histologice. Aceasta ar fi astăzi metoda de elecţie pentru precizări preoperatorii amănunţite despre tumorile profunde şi mici. Chiar şi aşa, biopsia stereotaxică prezintă riscuri în cazul unor tumori profunde, mai ales în cele de trunchi cerebral. În aceste cazuri pare mai rezonabilă recomandarea de radioterapie fără un diagnostic histologic sau pur şi simplu urmărirea neuroimagistică periodică, cu recomandarea intervenţiei chirurgicale numai când apare hipertensiunea intracraniană sau când riscurile evolutive ale tumorii întrec riscurile intervenţiei.

Alte procedee chirurgicale includ şuntările ventriculoatriale sau ventriculoperitoneale şi inserţia unui drenaj ventricular temporar în cazul hidrocefaliilor obstructive asociate tumorilor de fosă posterioară sau de ventricul III. Aceste procedee pot preceda intervenţia chirurgicală radicală sau pot reprezenta proceduri paliative în cazuri inoperabile. Chisturile tumorale mari pot fi uneori drenate prin dispozitive cu sistem rezervor inserate prin găuri de trepan; astfel poate fi evacuată cavitatea chistică şi pot fi introduse în chist chimioterapice locale.

Radioterapia

Cea mai utilizată metodă de iradiere a tumorilor intracraniene este administrarea radioterapiei în doze fracționate, cu durata de aproximativ 6 săptămâni, la sediul tumorii. Tehnicile îmbunătățite adoptate în ultimii ani au redus mult efectele secundare nedorite ale iradierii craniene, deși apatia, pierderea părului și tulburări cutanate de iradiație apar aproape invariabil.

Tumorile benigne sunt în general insensibile la iradiere; meningioamele benigne cu confirmare histologică și parțial extirpate nu sunt influențate de radioterapia postoperatorie. Aceasta este deseori recomandată în cazuri de meningioame maligne cu tendința de recidivare rapidă chiar după excizie completă, dar acest tratament trebuie încă studiat ca eficiență.

Tumorile cu cea mai mare sensibilitate la radioterapie sunt meduloblastoamele și germinoamele pineale. Ependimoamele și astrocitoamele chistice ale cerebelului au o sensibilitate variabilă, dar radioterapia postoperatorie este în general recomandată mai ales dacă excizia chirurgicală nu a fost completă. Meduloblastoamele, ependimoamele și germinoamele pineale sunt tratate prin iradieri ale întregului nevrax (creier și măduvă) datorită tendinței lor de diseminare pe căile lichidiene. Chiar după extirpări complete și iradieri cu doze mari, prognosticul pentru meduloblastom a fost întotdeauna considerat sumbru (aproape 30% supraviețuiri de 2 ani) dar mai recent, prin asocierea iradierii întregului nevrax, cifrele comunicate sunt mult mai favorabile (aproximativ 80% supraviețuiri de 5 ani).

Craniofaringioamele, glioamele de nerv optic și cele hipotalamice sunt în mod obișnuit iradiate, cel mai frecvent după cure chirurgicale. Tulburările induse de iradiere asupra căilor vizuale, hipofizei și hipotalamusului trebuie comparate cu riscul scăzut de recurență, mai ales în cazurile în care s-ar putea face o extirpare completă a tumorii. Radioterapia postoperatorie este recomandată în cazul adenoamelor hipofizare invazive tratate prin excizii parțiale. De asemenea, iradierea postoperatorie se recomandă postoperator pentru metastaze cerebrale provenite de la tumori primare radiosensibile.

Rolul radioterapiei în tratamentul glioamelor maligne este nesigur. S-au făcut multe studii comparative asupra eficienței radioterapiei, chimioterapiei și chirurgiei în tratamentul acestora și împotriva unor păreri contrare, nu există încă dovezi evidente că radioterapia ar crește durata vieții sau ar îmbunătăți calitatea acesteia la pacienți având glioame cu grad de malignitate înalt. La pacienții cu stare generală bună, având tumoarea susceptibilă de a fi operată, cu grad histologic I sau II, tratamentul de elecție va fi rezecția (subtotală) combinată cu radioterapie externă postoperatorie. Radioterapia postoperatorie crește cu 10% durata de supraviețuire. Prognosticul tumorilor cu malignitate crescută este mult mai puțin favorabil (vezi tabelul 12.3).

Împotriva probelor disponibile există tendința administrării radioterapiei pacienților tineri cu glioame maligne în virtutea faptului că sunt tineri, cu o stare generală bună, și cu un statut familial aparte (familie de întreținut). Fără îndoială că trebuie apreciată durata de supraviețuire iar dacă aceasta este scurtă, ar fi de preferat ca pacientul sa-și petreacă restul zilelor în mijlocul familiei și nu pe culoarele spitalelor.În aceste ocazii, o discuție sinceră cu pacientul și familia este foarte importantă, iar decizia ulterioară va fi luată în comun de medic și familie.

Tehnicile neuroradioterapeutice au perspective de a progresa prin introducerea radiochirurgiei stereotaxice (cu beneficii în tratamentul precoce al glioamelor mici și profunde și al malformațiilor arteriovenoase) și a iradierii cu captură de bor/neutroni ("boron/neutron capture irradiation"). Această din urmă metodă implică rezecția subtotală a tumorii și administrarea sistemică de bor care este preferențial captat de țesutul tumoral. Restul tumoral avid de bor va fi apoi bombardat cu neutroni.

Chimioterapia

Modele variate de chimioterapie și-au găsit locul în tratamentul leziunilor cerebrale secundare (de exemplu *cis*-platinul în tratamentul seminomului, nitrozoureele, vincristina și procarbazina în limfomul secundar), dar nu există argumente reale că, în tratamentul tumorilor primare intracraniene, chimioterapia ar putea avea un rol major.

Prognosticul și tratamentul cronic

Prognosticul celor mai frecvente tumori intracraniene este enunțat în tabelul 12.3. Pacienții cu glioblastoame au o supraviețuire medie de 6–12 săptămâni de la prezentarea la medic. Pacienții cu tumori cu malignitate scăzută supraviețuiesc aproape 9 luni după intervenția neurochirurgicală și radioterapie, deși s-au comunicat studii cu supraviețuiri de 5 ani la 50% dintre pacienții cu tumori de gradul I.

Meningioamele aparent total rezecate sunt asociate cu recidiva de 5–10% în 10 ani care urmează operației, acest procent crescând la 20% în cazul unor reziduuri tumorale postoperatorii. Astrocitoamele cerebeloase și hemangioblastoamele au un prognostic bun după excizie completă, deși, uneori, astrocitomul cerebelos poate avea un comportament malign. Ependimomul de ventricul IV are un prognostic prost dacă nu este extirpat în totalitate; prognosticul meduloblastomului a fost deja discutat. Rata de recidive general acceptată în cazul craniofaringiomului operat radical și iradiat este de 25% în primii 5 ani postoperatori, dar unele studii arată că recidivele apar în mai puțin de 10% din cazuri. Tratamentul radical, deși crește durata de supraviețuire, înrăutățește calitatea vieții (morbiditate severă). Schwannomul acustic va recidiva dacă nu este complet rezecat dar ritmul lui de creștere este lent, astfel că la pacienții în vârstă cu tumori mari poate fi preferată acceptarea riscului de recurență cu opțiunea de a face o rezecție subcapsulară. În toate celelalte cazuri se va avea în vedere rezecția radicală.

Pacienții cu tumori intracerebrale însoțite de edem cerebral mare vor primi tratament cu steroizi pre-, intra- și postoperator imediat și cu doze mai mici de steroizi în timpul iradierii. Ei vor trebui să fie avertizați asupra efectelor secundare ale tratamentului cu steroizi. Unii pacienți cu glioame maligne sau cu recidive tumorale neoperabile care au presiune intracraniană crescută, dar fără semne neurologice focale rapid progresive, pot fi, de asemenea, tratați cu dexametazonă. Totuși, tratamentul de lungă durată cu steroizi trebuie evitat pentru că el devine mai puțin eficient după câteva săptămâni.

Pacienții vor trebui sfătuiți în legătură cu unele posibile consecințe sociale ale afecțiunii lor tumorale cerebrale cu referire specială asupra capacității de a conduce autovehicule. În Marea Britanie, pacienții operați pentru tumori supratentoriale nu au drept de conducere auto timp de 1 an postoperator, chiar dacă în acest interval nu au avut crize de tip epileptic. La conducătorii auto profesioniști, licența de conducere se retrage definitiv. La pacienții cu crize de tip epileptic de cauză tumorală, permisul de conducere se suspendă pentru o perioadă care să acopere 2 ani de la ultima criză. Aceste reguli trebuie respectete cu grijă. După craniotomii pentru tumori supratentoriale, cei mai mulți chirurgi vor recomanda tratament anticonvulsivant pentru 1–2 ani.

Bibliografie

Blackwood, W. and Corsellis, J.A.-N. (eds.) (1976). *Greenfield's neuropathology.* Edward Arnold, London.

Courville, C.B. (1967). *Intracranial tumours. Notes upon o series of three thousand verified cases with some current observations obtaining to their mortality.* În: *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 32, Suppl. 2.

Northfield, D.W.C. (1973). *The surgery of the central nervous system.* În: *Blackwell Scientific Publications.* Oxford.

Teddy, P.J.(1983). *Intracranial tumours.* În: Medicine International 31, 1456-60.

Weller, R.O., Swash, M., McLelland, D.L. and Scholtz, C.L. (1982). *Clinical neuropathology.* Springer Verlag, Berlin.

Youmans, J.R. (ed.) (1982). *Neurological surgery,* (2nd. edn.), (6 vols). W.B. Saunders, Philadelphia.

13. Hipertensiunea intracraniană benignă

N.F. LAWTON
(*Traducerea: Virgil Apostol*)

Sinonime

Pseudotumor cerebri, hipertensiune intracraniană idiopatică.

Definiție

Hipertensiunea intracraniană benignă este un sindrom de creștere a presiunii intracraniene care apare în absența unei tumori intracraniene sau a hidrocefaliei. Sinonimele pseudotumor cerebri sau hipertensiune intracraniană idiopatică sunt preferate pentru că nu întotdeauna evoluția acestei entități morbide este benignă. Deși rareori pune viața în pericol, creșterea presiunii intracraniene poate avea drept consecință pierderea definitivă a vederii datorată leziunilor nervului optic.

Incidență

Hipertensiunea intracraniană benignă este o boală rară. Incidența este de aproximativ 1/100 000 în populația generală, dar poate ajunge la 19/100 000 la femeile obeze mature. Această boală este în mod sigur mai obișnuită la femei, rația față de bărbați fiind de la 3/1 până la 8/1. Deși hipertensiunea intracraniană benignă poate să apară la copii și la bătrâni, este predominant o boală a femeilor tinere, cu vârste cuprinse între 17 și 44 ani. Foarte rar, hipertensiunea intracraniană benignă este o boală familială, putând să apară la mai mult de o generație.

Aspecte clinice

Semnele cardinale ale hipertensiunii intracraniane benigne sunt cele ale presiunii intracraniene crescute. Diagnosticul nu ar trebui pus în prezența unor manifestări neurologice de leziune focală. Există o remarcabilă conservare a stării de conștiență și a funcțiilor intelectuale, rareori întâlnită la bolnavii cu tumori cerebrale sau la cei cu hidrocefalie. Epilepsia generalizată sau focală anamnestică exclude în mod virtual diagnosticul de hipertensiune intracraniană benignă, deși în unele cazuri rare de tromboză de sinusuri venoase pot să apară crize. Conservarea funcțiilor cerebrale distinge hipertensiunea intracraniană benignă de meningoencefalitele bacteriene sau virale. Pacienții cu hipertensiune intracraniană benignă se adresează de obicei policlinicii și rareori spitalelor de urgență.

Durerea de cap

Este cel mai obișnuit simptom și este prezentă practic în toate cazurile. Caracteristicile sunt tipice pentru durerea de cap din presiunea intracraniană crescută. Este deci generalizată, pulsatilă, agravată de mers și de factori care determină creșterea presiunii LCR, cum ar fi eforturile, tusea sau diverse modificări ale poziției. Nu rareori, totuși, durerea de cap este ușoară și nespecifică, astfel încât ea nu poate fi diferențiată de cefaleea tensională comună. De obicei ea apare cu săptămâni sau luni înainte de prezentarea la medic. Deși până la 50% din pacienți se plâng de greață, vărsăturile matinale "în jet", tipice, sunt rare.

Obezitatea

Este suficient de comună pentru ca să constituie o trăsătură caracteristică a hipertensiunii intracraniene benigne. Până la 90% din pacienți sunt cu surplus ponderal dar creșterile în greutate rapide, care să preceadă debutul bolii, sunt rare.

Edemul papilar

Este un semn aproape întotdeauna prezent astfel încât examinarea fundului de ochi trebuie să fie o regulă în aceste cazuri. Edemul papilar este în mod obișnuit moderat și poate fi unilateral. Uneori este atât de discret încât pentru a fi diagnosticat trebuie făcută angiografie cu fluorescență.

Simptomul clasic al edemului papilar, care nu este specific pentru hipertensiunea intracraniană benignă, constă din eclipse vizuale tranzitorii descrise deseori de pacienți ca pete cenușii volante cu persistență de câteva secunde. Eclipsele vizuale pot fi provocate prin modificări ale poziției capului cu aplecarea în față a acestuia și a trunchiului, sau pot să apară spontan. Încețoșarea vederii poate fi persistentă, cu apariția unor scotoame deseori dependente de gradul de suferință a nervului optic. Infarctarea nervului optic poate avea ca rezultat pierderea persistentă a vederii cu instalare brutală. Eclipsele vizuale, încețoșarea vederii și/sau scotoamele, apar la 30–70% din pacienți.

Tulburările de câmp vizual

Analiza câmpului vizual este o investigație esențială la examinarea și urmărirea în evoluție a pacienților cu hipertensiune intracraniană benignă. Cele mai obișnuite defecte de câmp vizual sunt extinderea petei oarbe, îngustarea concentrică a câmpurilor vizuale și scotoame datorate leziunilor de nerv optic. Poate exista o predilecție pentru pierderea vederii în cvadranele nazale inferioare.

Diplopia

Aproximativ 30% din pacienți acuză diplopie orizontală datorată parezei de nerv VI, care poate fi bilaterală. Cauza este presiunea intracraniană crescută, semnul neavând valoare de localizare.

Figura 13.1 arată un pacient tipic cu hipertensiune intracraniană benignă având un istoric de 6 săptămâni, cu dureri de cap, eclipse vizuale și diplopie, dar fără tulburări ale conștienței.



Fig. 13.1. Edem papilar bilateral şi pareză de nerv VI în stânga, la un pacient cu hipertensiune intracraniană benignă (pacientul priveşte către stânga) - Reprodusă cu permisiune.

Etiologie

La majoritatea pacienţilor cu hipertensiune intracraniană benignă nu se poate identifica cauza. S-au comunicat numeroase asocieri clinice care s-au dovedit a fi doar coincidenţe. În această categorie se includ traumatismele craniocerebrale minore şi infecţiile intercurente. Asocierile cu alte suferinţe sunt rare, dar asocierea cu obezitatea şi marea predominanţă la femei sunt certe. Ereditatea, deficienţele vitaminice şi unele medicamente sunt factori care se asociază la mai puţin de 2% din cazuri.

Trombozele sinusurilor durale

Anterior erei antibioticelor, hipertensiunea intracraniană benignă era frecvent asociată cu boli cronice ale urechii medii, complicate cu tromboze ale sinusurilor durei. Termenul de "hidrocefalie otică" era folosit pentru denumirea acestei condiţii, termen bazat pe credinţa greşită că trebuie să existe şi o mărire a ventriculilor cerebrali.

Deşi adevărata hidrocefalie otică este acum rară, sindromul de hipertensiune intracraniană benignă poate apărea după tromboza sinusurilor venoase durale sau a sistemului venos jugular extracranian. Tromboza de sinusuri poate complica sarcina, folosirea anticoncepţionalelor orale, bolile cu stări de hipercoagulabilitate sau obstrucţiile mediastinale. Trombozele de sinusuri pot fi suspectate clinic când debutul durerii de cap este brusc şi acompaniat de semne neurologice de focar sau de tulburări ale conştienţei. La majoritatea pacienţilor, obstrucţia venoasă nu este cauza predispozantă, iar sistemul venos cerebral este normal.

Tulburări menstruale

În afară de complicaţii ale trombozelor venoase, hipertensiunea intracraniană benignă se asociază cu sarcina. Nu este clar dacă hipertensiunea intracraniană benignă asociată cu tulburări ale ciclului menstrual este mai frecventă decât asocierea acestora din urmă cu obezitatea la femei tinere. S-au comunicat asocieri cu menarha.

În ciuda asocierilor sugestive pentru tulburări endocrinologice, studiile hormonale nu au decelat anomalii notabile. Axa hipofizo-adrenaliană este normală şi răspunsurile anormale obţinute câteodată par să fie datorate obezităţii şi nu hipertensiunii intracraniene benigne. Funcţia tiroidiană şi secreţia de prolactină apar normale. Nivelul vasopresinei din LCR este crescut, dar acest aspect nu este specific, putând apărea într-o diversitate de boli neurologice. Comunicările referitoare la o creştere specifică a estronei în LCR care ar putea constitui o legatură între hipertensiunea intracraniană crescută şi obezitate (deoarece adipocitele sunt sursa majoră de estrone) nu au putut fi confirmate.

Stările deficitare

O cauză rară de hipertensiune intracraniană benignă la copii este hipovitaminoza A datorată unei deficienţe nutriţionale generalizate sau a malabsorbţiei. Suferinţa răspunde favorabil la administrare suplimentară de vitamina A. Este interesant că şi intoxicaţia cu vitamina A, datorată consumului excesiv de peşte sau de ficat animal, poate determina apariţia hipertensiunii intracraniane benigne.

Hipertensiunea intracraniană benignă indusă medicamentos

Tetraciclinele şi derivatele vitaminei A (retinoidele) întrebuinţate timp îndelungat, mai ales pentru tratamentul acneei, pot produce hipertensiune intracraniană benignă. Aceste două medicamente nu ar trebui folosite în asociaţie. Alte medicamente ocazional producătoare a hipertensiunii intracraniane benigne sunt: acidul nalidixic, nitrofurantoina şi litiul. La întreruperea tratamentului cortizonic cronic poate apărea hipertensiunea intracraniană benignă.

Sindromul de "şa goală"

În 4% din cazuri se consideră că sindromul de "şa goală" este dat de asocierea hipertensiunii intracraniene benigne cu incompetenţa diafragmei selare. Teoria este susţinută de decelarea unei presiuni crescute a LCR măsurată prin puncţie lombară. Semnele clinice ale hipopituitarismului nu apar, dar uneori sindromul de "şa goală" poate însemna prezenţa unui prolactinom.

Patogenie

Mecanismul apariţiei hipertensiunii intracraniene nu este încă înţeles iar contribuţia unor factori favorabili la acest mecanism este controversată. Cum conţinutul intracranian este adăpostit într-un container rigid, creşterea presiunii LCR poate fi determinată de creşterea volumului de sânge, de edemul parenchimului cerebral sau de creşterea volumului LCR fie prin producere excesivă fie prin deficit de absorbţie.

Creşterea volumului de sânge

Măsurarea volumului de sânge cerebral bazat pe clearence-ul izotopic arată o creştere a acestuia cu revenirea la normal o dată cu remiterea hipertensiunii intracraniene benigne. Totuşi, creşterea volumului de sânge cerebral ar putea fi răspunzătoare de aproximativ 1% din creşterea în volum a conţinutului intracranian şi nu ar fi suficientă pentru a produce o creştere susţinută a presiunii lichidiene. De aceea, se consideră că volumul sanguin crescut joacă un rol minor şi poate fi secundar creşterii presiunii intracraniene.

Edemul parenchimului cerebral

Probe clare ale prezenţei edemului parenchimului cerebral nu există. Un studiu privitor la modificări edematoase ale creierelor biopsiate nu a fost ulterior confirmat, astfel încât în cazurile de hipertensiune intracraniană benignă nu se practică în mod curent nici biopsia şi nici decompresiunea chirurgicală. Totuşi, volumul mic al ventriculilor cerebrali poate fi un indiciu al creşterii în volum a creierului.

Dacă edemul cerebral este un factor semnificativ, este aproape sigur că acesta se datorează extravazării de lichid din vasele cerebrale şi nu penetrării LCR din sistemul ventricular în parenchimul cerebral. CT în hipertensiunea intracraniană benignă nu arată scurgeri lichidiene periventriculare ca în hidrocefalii. Deşi nu există în mod curent probe directe de edem cerebral vasogenic, acest factor nu poate fi ignorat, deoarece ar fi singurul mecanism pentru creşterea presiunii intracraniene care nu anticipează producerea unei hidrocefalii.

Creşterea producerii de LCR

Măsurători indirecte nu sugerează că acesta ar fi un factor semnificativ. Triplând volumul lichidian prin injectare de soluţie salină în spaţiul subarahnoidian la un subiect normal, se produce o uşoară creştere a presiunii LCR.

Scăderea resorbţiei de LCR

Un defect de resorbţie a LCR este privit ca un factor patogenic important pentru hipertensiunea intracraniană benignă. În afara cazurilor la care există o tromboză a sinusurilor durale, se presupune că defectul este la nivelul vililor arahnoidieni ale sinusului sagital superior unde are loc resorbţia de LCR. Clearence-ul întârziat al albuminei serice umane radioiodate din sistemul ventricular, după injectarea substanţei prin puncţie lombară, este o probă evidentă a resorbţiei reduse de LCR. Canularea simultană a sinusului sagital superior şi a spaţiului subarahnoidian a arătat creşterea rezistenţei de resorbţie lichidiană la majoritatea cazurilor. În fine, deficitul de vitamină A la şoarece şi la vaci produce o creştere a presiunii intracraniene asociată cu diminuarea resorbţiei de LCR precum şi modificări histologice ale vililor arahnoidieni, reversibile la administrarea de vitamină A.

Absenţa hidrocefaliei în hipertensiunea intracraniană benignă este o obiecţiune la teoria resorbţiei lichidiene reduse. Este probabil mai semnificativ că trombozele de sinus pot produce sindromul de hipertensiune intracraniană benignă prin împiedicarea resorbţiei LCR în prezenţa unor ventriculi cerebrali de dimensiuni normale sau mai mici.

Investigaţii

Diagnosticul hipertensiunii intracraniene benigne poate fi confirmat numai prin măsurarea presiunii LCR, dar în cazurile suspecte trebuie exclus diagnosticul de tumoare cerebrală sau de hidrocefalie înainte de a se efectua puncţia lombară.

Radiologia

Radiografiile simple arată modificări numai la 5% din cazuri. Fosa hipofizară poate fi lărgită reflectând posibila asociere cu sindromul de "şa goală".

În mod caracteristic, CT arată ventriculii cerebrali de mărime redusă care revin la dimensiunile normale în momentul rezolvării hipertensiunii intracraniene benigne. Un aspect asemănător este văzut la RMN. Tromboza de sinus sagital superior poate fi vizualizată pe CT printr-un semn caracteristic datorat cheagurilor din sinus ("delta - Δ - goală"). Angiografia este în mod obişnuit necesară dacă se suspectează tromboza de sinus. Tehnica preferată este cea de substracţie digitală după injecţia intravenoasă a substanţei de contrast, dar RMN elimină necesitatea injectării substanţei de contrast.

Presiunea lichidului cefalorahidian

Prin puncţie lombară presiunea lichidului poate fi mai mare de 200 mm dar este important de notat că în obezitatea simplă, aceasta poate ajunge la 250 mm. Deci, semnificaţia diagnostică a presiunii LCR trebuie corelată cu aspectele clinice şi apoi apreciată. La puţinii pacienţi la care presiunea lichidiană este echivocă se practică monitorizarea acesteia, care poate evidenţia creşteri intermitente ale presiunii.

Analiza lichidului cefalorahidian

Compoziţia LCR este absolut normală în hipertensiunea intracraniană benignă, iar prezenţa unei proteinorahii crescute sau a unor elemente (leucocite) în număr mai mare decât normal te determină să ai dubii serioase asupra diagnosticului. O excepţie de la această regulă este un sindrom rar, care seamănă cu hipertensiunea intracraniană benignă şi care apare în asociere cu polineuropatia postinfecţioasă sau cu tumorile spinale. Ambele condiţii pot duce la hipertensiune intracraniană benignă cu edem

papilar şi dimensiuni ventriculare normale, dar cu o marcată creştere a proteinorahiei.

Tratament

Terapia anticoagulantă cu heparină dă rezultate bune în trombozele acute de sinusuri durale, ceea ce accentuează importanţa efectuării angiografiei la acest grup restrâns de pacienţi. Cu excepţia altor cazuri rare datorate folosirii unor medicamente, celelalte cazuri de hipertensiune intracraniană benignă sunt tratate simptomatic, în scopul reducerii presiunii intracraniene cu ameliorarea durerilor de cap şi evitarea apariţiei tulburărilor vizuale. Metodele disponibile pot fi evaluate cu dificultate din cauza frecventelor remisiuni spontane şi a lipsei loturilor de control. Alegerea tratamentului este complicată prin lipsa unor factori de risc cu care ar putea fi apreciată apariţia tulburărilor de vedere. Diagnosticarea unei presiuni lichidiene crescute nu are valoare prognostică.

În trecut se practicau puncţii lombare terapeutice la 2–5 zile interval, în scopul reducerii temporare a presiunii lichidiene crescute, ceea ce ducea uneori la remisiuni. Astăzi, când există indicaţii pentru tratamentul medicamentos al fazelor acute, se administrează prednison 40–60 mg/zi. Acest tratament ameliorează durerea de cap şi eclipsele vizuale datorate edemului papilar. Totuşi, tratamentul de lungă durată cu steroizi nu este recomandat datorită efectelor sale secundare mai ales la femeile tinere şi obeze. Din acest motiv, la pacienţii cu sindroame atenuate de hipertensiune intracraniană benignă se folosesc diureticele de tipul acetazolamidei sau cele tiazidice, care atenuează durerea de cap dar eficienţa lor în prevenirea tulburărilor vizuale este nesigură.

Limitele tratamentului medical lasă loc chirurgiei, mai ales în cazurile cu tulburări de câmp vizual progresive şi dureri de cap persistente. Operaţia preferată este instalarea unui şunt lomboperitoneal, tehnică preferată datorită volumului mic al ventriculilor cerebrali, dar din păcate încă imperfectă, fiind necesare reintervenţii chirurgicale la aproximativ 20% dintre pacienţi. Din aceste motive, o tehnică chirurgicală alternativă folosită mai ales în Statele Unite este cea în care se face decompresia nervului optic prin secţionarea tecii acestuia. Acest procedeu determină retrocedarea rapidă a edemului papilar chiar la ambii ochi după secţionări unilaterale. Nu este clar dacă ameliorările de lungă durată sunt datorate formării unei fistule lichidiene de drenaj în orbită sau a unei fibrozări de meninge cu prevenirea transmiterii presiunii crescute a LCR la capătul anterior al nervului optic. Uneori, durerea de cap nu dispare după această operaţie, astfel încât, şuntul lombo-peritoneal nu poate fi evitat. Există totodată şi riscul postoperator al pierderii vederii.

În mod obişnuit, pare rezonabil să se înceapă tratamentul cu diuretice, rezervând steroizilor un loc terapeutic temporar, la pacienţii cu simptome severe. Dacă devine necesar tratamentul chirurgical, procedura logică ar fi şuntarea lombo-peritoneală, urmată de decompresia nervului optic, dacă se constată o repetată ineficienţă a şuntului.

Pentru pacienţii obezi se recomandă o dietă pentru scăderea ponderală deşi eficacitatea acesteia este încă neevaluată.

Sarcina

Pericolul major este pentru făt, iar avorturile spontane sunt frecvente. Remisiunile spontane ale hipertensiunii intracraniene benigne în timpul sarcinii apar de regulă, deşi numărul de studii în acest sens este mic. Pare rezonabil ca tratamentul de început să fie cu diuretice iar uneori este necesar tratament cu steroizi sau chiar operaţia de şuntare lombo-peritoneală.

Prognosticul

Hipertensiunea intracraniană benignă este o boală cronică pentru cei mai mulţi pacienţi, dar remisiunile şi recăderile spontane sunt frecvente. Există probe prin puncţii lombare că presiunea intracraniană se menţine crescută la pacienţii în remisiune de durată (ani). Mortalitatea în hipertensiunea intracraniană benignă este nulă, deşi uneori, tromboza sinusului sagital poate fi mortală. Scăderea de vedere permanentă poate să se producă în 50% din cazuri iar un handicap semnificativ pe această linie apare în 10% din cazuri. Deoarece alegerea tratamentului este dictată în primul rând de progresia tulburărilor nervilor optici, analizarea periodică a câmpului vizual constituie un reper important de apreciere a progresiei bolii.

Bibliografie

Ahlskog, J.E. (1982). *Pseudotumour cerebri.* În: *Annals of Internal Medicine* 97, 249-56

Corbett, J.J. and Thompson, H.S. (1989). *The rational managemnet of idiopathic intracranial hypertension.* În: *Archives of Neurology* 46, 1049-51.

Janny, P., Chazal, J., Colnet, G., Irthum, B. and Georget, A. (1981). *Benign intracranial hypertension and disorders of CSF absorption.* În: *Surgical Neurology* 15, 168-74.

McComb, J.G. (1983). *Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption.* În: *Journal of Neurosurgery* 59, 369-83.

Rush, J.A. (1980). *Pseudotumour cerebri: clinical profile and visual outcome in 63 patients.* În: *Mayo Clinic Proceedings* 55, 541-6.

Sergott, R.C., Savino P.J., and Bosley, T.M. (1988). *Modified optic nerve sheath decompresion provides long term visual improvement for pseudotumour cerebri.* În: *Archives of Ophtalmology* 106, 1384-90.

14. Traumatisme craniocerebrale

G.M. TEASDALE
(Traducerea: Sanda Nica)

Anual, în Marea Britanie ajung la spital un milion de pacienţi cu traumatisme craniocerebrale. Din fericire, majoritatea leziunilor se dovedesc a fi medii: 80% dintre pacienţi nu au pierdut conştienţa şi doar unul din cinci este spitalizat; cei mai mulţi dintre aceştia rămân mai puţin de 48 de ore în spital. Cu toate acestea, aproximativ 5000 de pacienţi mor anual şi mulţi alţii supravieţuiesc cu infirmităţi psihice. Urmările traumatismelor ar putea fi ameliorate într-o oarecare măsură printr-o mai promptă şi mai bună recunoaştere şi tratare a complicaţiilor secundare leziunilor.

Multe victime ale traumatismelor craniocerebrale sunt bărbaţi tineri, iar traumatismul craniocerebral este cauza principală de deces sau de invaliditate psihică restantă în anii de maximă productivitate. Mai mult de jumătate dintre traumatismele cele mai grave sunt cauzate de accidente rutiere; alte cauze comune sunt căderile sau violenţele fizice, adesea legate de consumul de alcool.

Patologia traumatismelor craniocerebrale

Leziunile scalpului şi craniului

Leziunea scalpului este prezentă la 40% dintre pacienţii care sunt spitalizaţi, dar o fractură craniană nu se evidenţiază decât la 1,5%. Deşi fiecare semn poate indica localizarea şi severitatea impactului asupra craniului, acestea sunt mai puţin importante din punct de vedere al diagnosticului decât contribuţia lor în stabilirea existenţei traumatismului craniocerebral – în condiţiile în care datele anamnestice nu sunt disponibile – şi a riscului complicaţiilor consecutive. Vindecarea rapidă a scalpului după toaleta şi sutura chirurgicală reflectă vascularizaţia bogată, dar aceasta poate duce în cazul leziunilor care sângerează abundent la instalarea şocului hemoragic. Riscul este mai mare la copii sau vârstnici cu leziuni întinse ale scalpului.

O fractură a craniului poate fi descrisă prin câteva caracteristici: 1) localizarea: bolta craniană; fosa posterioară, sau baza craniului; 2) configuraţia: lineară (fisură) sau cominutivă; 3) dacă fragmentele sunt înfundate; 4) dacă este deschisă sau mixtă – este asociată cu o rană locală care formează un pasaj între exteriorul şi interiorul cavităţii craniene.

Leziunile traumatice ale creierului
(tabelul 14.1)

O parte dintre leziunile cerebrale apar în momentul traumatismului şi într-o leziune închisă, ce nu este cauzată de pătrunderea unui corp străin (de exemplu glonţ); acestea sunt rezultatul forţelor de forfecare care apar în interiorul craniului în timpul impactului. Mult mai importante decât aceste leziuni primare, cel puţin din punct de vedere al conduitei iniţiale, sunt complicaţiile care duc la leziuni secundare cerebrale. De obicei într-un traumatism sever se întâlneşte mai mult decât o singură leziune; într-adevăr, interacţiunile dintre variatele procese fiziopatologice ilustrate în fig. 14.1 pot duce la o gravă ameninţare a creierului, ischemia fiind mecanismul final cel mai important în majoritatea cazurilor.

Leziunile traumatice primare ale creierului

Leziunea difuză axonală apare când forţele de forfecare între diferitele părţi ale creierului duc la deformarea, întinderea şi chiar ruperea axonilor în substanţa albă a emisferelor sau a trunchiului cerebral. Leziunile neuronale foarte mici care rezultă sunt distribuite pe suprafeţe întinse şi difuze şi, în prezent, se crede că aceste leziuni, fie că sunt reversibile fie că sunt definitive, constituie principalii factori determinanţi pentru gradul de severitate iniţială a leziunii creniene. Clinic, semnul caracteristic este o alterare imediată a stării de conştienţă. În forma medie, aceasta se poate reduce la o pierdere tranzitorie de conştienţă şi de memorie pentru câteva minute, denumită clasic "comoţie cerebrală". La polul opus, pacientul poate fi în comă profundă şi prelungită. Leziunile difuze ale substanţei albe, se crede că stau, de asemenea, la baza multor simptome şi a celor mai multe inabilităţi care apar după recăpătarea stării de conştienţă.

***Tabelul 14.1.* Leziuni traumatice cerebrale**

Leziuni primare
Difuze: leziuni axonale
Focale (localizate): contuzii corticale şi dilacerări
Complicaţii secundare
Extracraniene: hipoxia, hipotensiunea
Intracraniene: hematomul, infecţia
Consecinţe şi complicaţii
Edem cerebral, hipertensiune intracraniană
Tracţionarea trunchiului
Leziuni cerebrale hipoxice/ischemice

Contuziile şi dilacerările sunt evidenţiate focal, în special în cortexul cerebral. Oricare ar fi locul impactului cu capul, contuzia este localizată în principal la nivelul suprafeţelor lobilor frontal şi temporal şi se datorează deplasării creierului şi contactului cu creasta osoasă ascuţită de la baza craniului. Conceptul de "contrecoup" - contralovitură, evidenţiind leziunea în zona opusă impactului, este în prezent infirmată. O lovitură puternică cu un obiect ascuţit poate produce o fractură mixtă, cu înfundare şi o contuzie directă sub rană.

Când contuzia se produce într-o zonă importantă a cortexului, pot apărea semne neurologice de focar în stadiul acut. Contuziile în lobii frontal şi temporal pot contribui la modificările de personalitate şi psihice şi la epilepsia ce poate fi secundară traumatismului cranian.

Leziunile cerebrale secundare

Leziunile cerebrale secundare apar după un interval liber şi pot fi tratate sau prevenite. Leziunile cerebrale sunt, în ultimă instanţă, rezultatul ischemiei, secundare unui debit neadecvat de

oxigen, şi sunt, de obicei, fie consecinţa unei scăderi a oxigenării sângelui, fie a unui flux sanguin cerebral necorespunzător. Diferenţa dintre presiunea arterială sistemică şi presiunea intracerebrală (PIC) este denumită presiunea de perfuzie cerebrală.

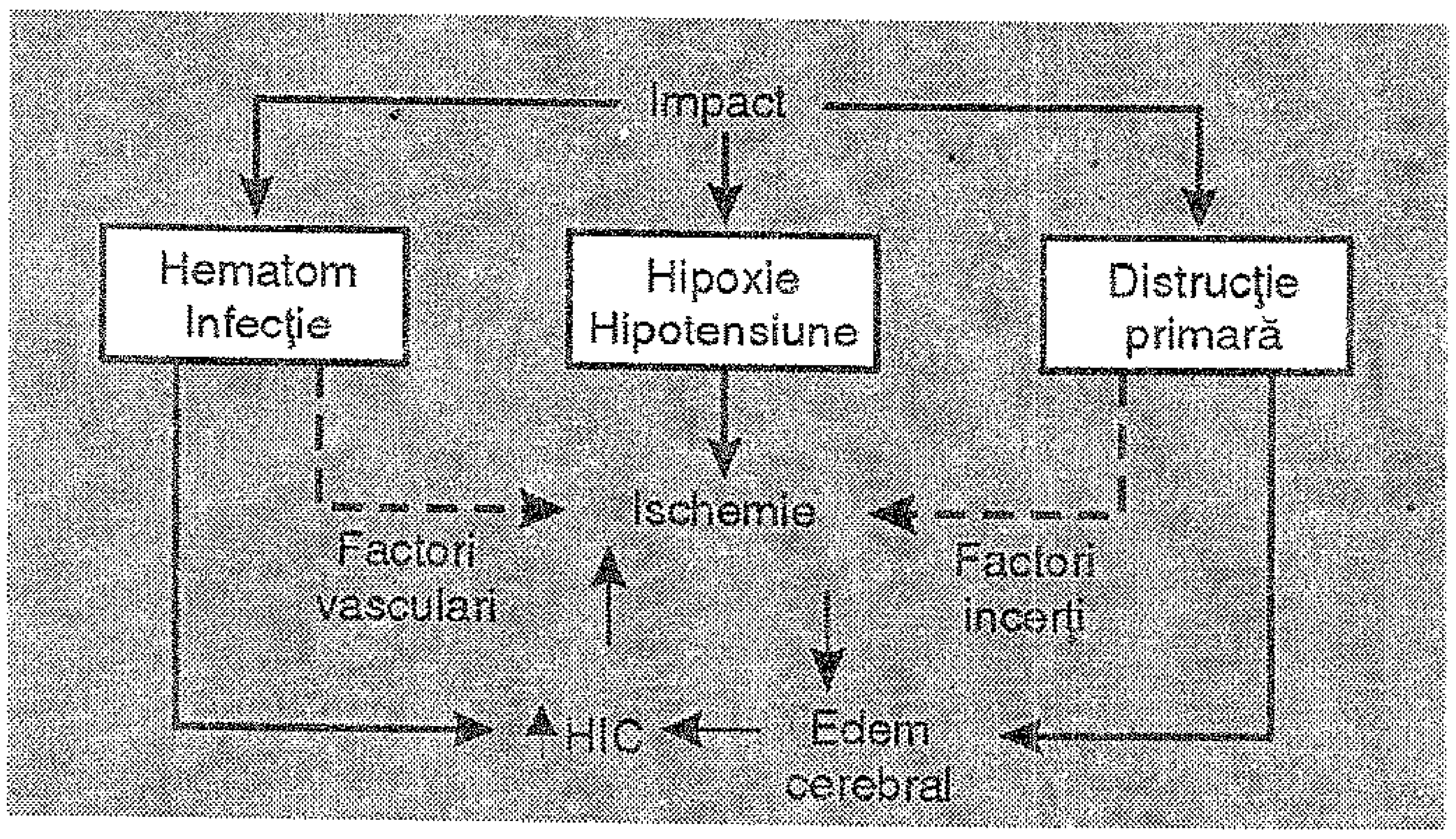


Fig. 14.1. Interacţiunile dintre deteriorările determinate de impactul cerebral şi complicaţiile care duc la deteriorări ischemice cerebrale secundare.

Fluxul sanguin cerebral poate fi ameninţat fie de o presiune intracraniană crescută, fie de o combinaţie a celor doi factori, care este şi mai periculoasă.

În mod normal, creierul face faţă scăderii oxigenării sângelui sau presiunii de perfuzie cerebrală prin adaptarea circulaţiei cerebrale la menţinerea unui flux sanguin şi oxigenării adecvate. Iniţial leziunile cerebrale interferă cu mecanismele sale de autoreglare, aşa încât fluxul poate deveni total dependent de presiunea de perfuzie şi, de aceea, creierul este şi mai vulnerabil după un traumatism craniocerebral.

Tabelul 14.2. **Cauze ale hipoxiei sau hipotensiunii după traumatismul craniocerebral**

Hipoxia
Obstrucţia căilor aeriene
Leziuni toracice (fracturi, torace ineficient respirator, hemo/pneumotorax)
Infecţii toracice şi colaps pulmonar
Şunt pulmonar
Embolie grăsoasă
Sindromul de detresă respiratorie a adultului
Edem pulmonar neurogenic (rar)
Hipotensiunea
Multiple leziuni cu pierderi de sânge
Asocierea leziunilor medulare
Sângerarea mare a scalpului, de la o fractură de bază de craniu, sau la copil, cu hematom extradural
Leziuni miocardice sau infarct

Complicaţii extracraniene

Cea mai importantă complicaţie a pierderii imediate a stării de conştienţă, caracterizând un traumatism craniocerebral, este obstrucţia căilor respiratorii şi/sau ventilaţia insuficientă. Atât timp cât conştienţa este abolită, şi în special dacă pacientul are şi alte leziuni grave, există mai mulţi factori care pot duce la hipoxie sau hipotensiune (tabelul 14.2). Hipoxia şi hipotensiunea apar mai probabil în timpul transportului pacientului între diferite departamente ale spitalului sau între două spitale. Episoade scurte se întâlnesc chiar în timp ce pacientul este adus în serviciul de terapie intensivă, dar pot să treacă neobservate până la monitorizarea pacientului.

Complicaţiile intracraniene

Hematomul intracranian traumatic

Deşi doar 1 din 500 de pacienţi spitalizaţi au o sângerare intracraniană, imposibilitatea prevederii acesteia este cauza caracterului neprevăzut al traumatismelor craniocerebrale.

Un hematom extradural este, de obicei, asociat cu o fractură a craniului şi este rezultatul sângerării între locul de fractură şi dura subiacentă.

Hematoamele intradurale sunt mult mai frecvente (trei din patru cazuri). Sângerarea poate apărea în spaţiul subdural (hematoame subdurale) sau în interiorul creierului (hematoame intracerebrale). Într-o treime din cazuri există o combinaţie între sângerarea subdurală, dilacerarea corticală şi hemoragia intracerebrală, aşa-numita "explozie" a lobului frontal sau temporal. Mulţi pacienţi au o fractură de craniu, dar hematoamele intradurale adesea nu sunt atât de strâns legate de fractură, cum sunt cele extradurale.

Vasele sanguine care determină apariţia unui hematom intracranian posttraumatic sunt, probabil, lezate în momentul impactului, dar, uneori, este necesar un timp până când dimensiunea hematomului să fie suficientă pentru a depăşi capacitatea creierului de a compensa existenţa unei formaţiuni ocupatoare de spaţiu. Astfel, rezultă o combinaţie între deplasare şi mecanismul de distorsiune a creierului şi, de asemenea, al scăderii fluxului sanguin cerebral, secundară creşterii presiunii intracraniene. Cel mai important semn clinic al ischemiei cerebrale rezultate este modificarea stării de conştienţă.

Intervalul dintre traumatism şi simptomatologie este, de obicei, de ore, zile, dar poate fi şi de câteva minute doar, sau, mai rar, de câteva săptămâni. În timpul acestei perioade pacientul este rar foarte bine; majoritatea au o stare confuzională sau alterarea stării de conştienţă ca urmare a leziunilor primare.

Tabelul 14.3. **Riscul unui hematom intracranian în traumatismele craniocerebrale ale adultului. Pacienţi evaluaţi la momentul iniţial de îngrijire**

	Procentajul de leziuni craniene	Risc de hematom
Fără fractură craniană		
Total orientaţi	91	1 din 6000
Dezorientaţi	7	1 din 120
Cu fractură craniană		
Total orientaţi	1	1 din 30
Dezorientaţi	1	1 din 4

Riscul unui hematom

În timpul "intervalului liber", informaţiile despre prezenţa sau absenţa unei fracturi craniene sau dacă starea de conştienţă a pacientului este alterată sau nu pot fi utile în estimarea riscului de apariţie ulterioară a unui hematom. (Datele pentru adulţi sunt prezentate în tabelul 14.3; riscurile la copii sunt uşor mai mici, dar au aceleaşi tendinţe.) Un grad mai mare de diminuare a stării de conştienţă atrage un risc mai mare. Chiar în absenţa fracturii, persistenţa comei determină un risc de apariţie a hematomului de 1 la 4.

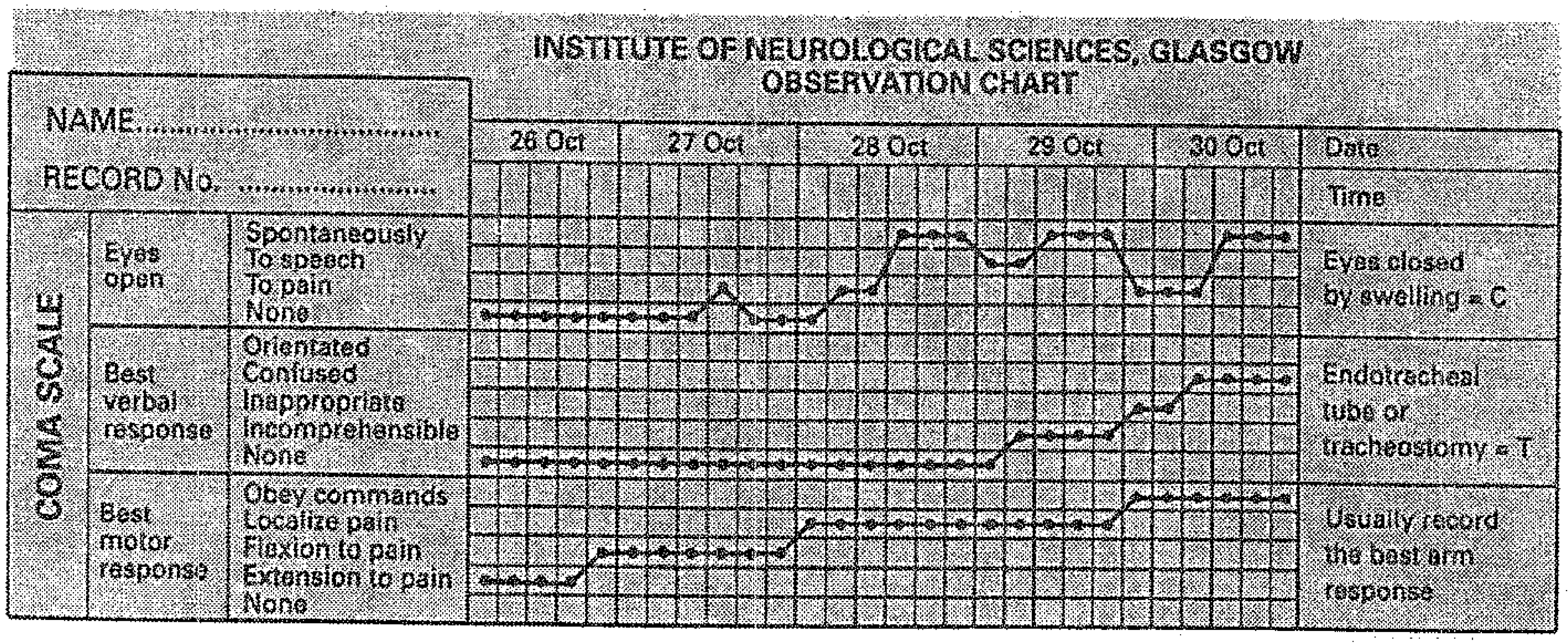


Fig. 14.2. Diagrama scorului Glasgow pentru comă la un pacient cu o revenire progresivă după un traumatism cranian primar (Reprodus prin amabilitatea *Journal of the Royal College of Physicians*).

Infecția

Meningita și abcesele cerebrale sunt complicații fie ale unei fracturi cu înfundare a bolții craniene, fie ale unei fracturi deschise a bazei craniului. În acest ultim caz, când fractura ajunge la cavitățile aerice paranazale, indiciul riscului de infecție este prezența scurgerii lichidului cefalorahidian prin nas (rinoree) sau urechi (otoree). Alte semne de fractură de bază a craniului sunt hemoragiile corneene sau conjunctivale fără o limită posterioară, echimoza periorbitară bilaterală sau echimoza retroauriculară (semnul Battle). 60% dintre cazuri se datorează pneumococului, dar pot fi implicați o mare varietate de germeni. Infecția se poate dezvolta în câteva zile, săptămâni, sau, uneori ani după traumatism.

Edemul cerebral

Substanța cerebrală din jurul unei contuzii sau hematom se poate edemația progresiv; edemul poate să apară și difuz în unul sau în ambele emisfere cerebrale. Cauza poate fi o congestie a vaselor sau un edem real. Edemul sau congestia sunt mai puțin frecvente decât se crede în general. Ele apar, se pare, ca răspuns la leziune, mai degrabă decât ca mecanism primar în producerea leziunii.

Alte complicații neurologice

Alte structuri care pot fi lezate în traumatismele craniene sunt nervii cranieni (în special nervii olfactiv, optic, oculomotor, facial și auditiv) și, în leziunile grave, glanda hipofiză și hipotalamusul. Cofoza și vertijul pot fi cauzate și de leziuni ale urechii medii sau interne, fie ca rezultat al forțelor inițiale ale impactului, fie al fracturii bazei craniului.

Conduita în faza acută

Resuscitarea

ABC-ul resuscitării* este prioritatea pentru acei pacienți care ajung la spital în stare de comă, sau care au leziuni multiple. Căile aeriene (A) trebuie permeabilizate și menținute libere cât mai repede posibil. Ca măsură temporară, acestea se pot obține menținând pacientul într-o poziție de semipronație; apoi se folosește sonda endotraheală sau orofaringeală dacă este nevoie.

Dacă respirația (*B*) este ineficientă, evaluând această situație cu ajutorul măsurătorilor gazelor sanguine, este necesară ventilația mecanică. Menținerea unei circulații (*C*) adecvate este esențială; hipotensiunea este rar rezultatul traumatismului craniocerebral și trebuie să fie semnalul pentru căutarea unor leziuni importante extracraniene.

Diagnostic

La un pacient cu tulburări ale stării de conștiență, diagnosticul corect inițial poate fi dificil, dar este important să se răspundă la două întrebări: 1) Pacientul a suferit un traumatism craniocerebral? 2) Pacientul a suferit doar un traumatism craniocerebral? Erorile obișnuite includ nediagnosticarea unui traumatism craniocerebral, considerând pacientul ca fiind beat sau suferind un accident vascular, sau omiterea unor leziuni importante cu alte localizări, la un pacient cu un traumatism craniocerebral evident.

Evaluarea leziunilor cerebrale și a evoluției lor

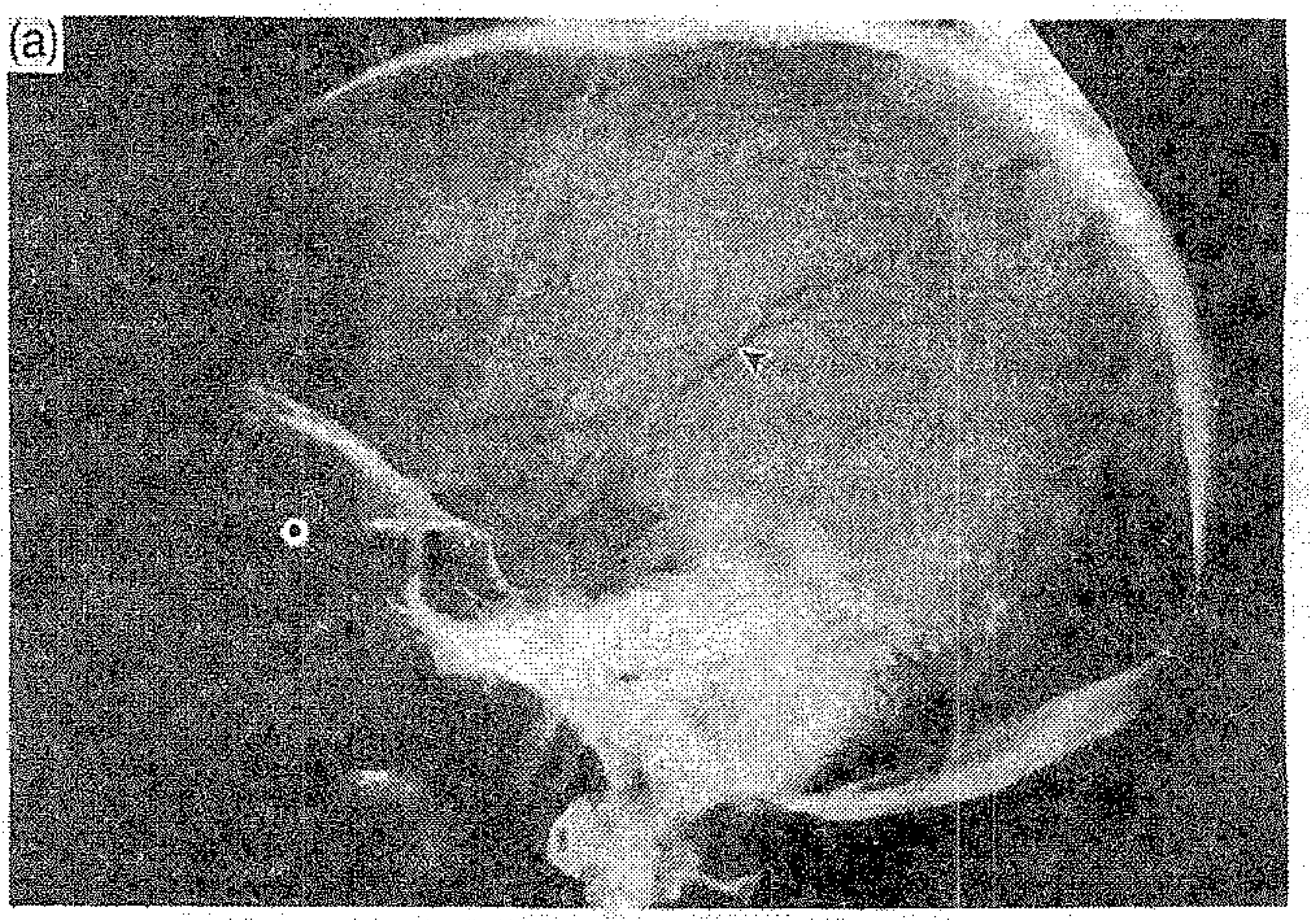
Modificarea stării de conștiență este mai importantă decât semnele neurologice de focar și dovedește o disfuncție sau o leziune cerebrală generală. Aprecierea repetată a gradului de alterare a stării de conștiență constituie un ghid al severității inițiale a leziunilor cerebrale și al modalității de refacere. Când pacientul a suferit doar leziuni primare, se poate anticipa o refacere sigură; dacă starea de conștiență nu se îmbunătățește, și mai ales dacă ea se deteriorează, se poate aprecia apariția leziunilor secundare. De aceea, este important să cunoaștem cât mai mult posibil despre efectele imediate ale traumatismului asupra stării de conștiență și de a-l reevalua frecvent. Comunicarea acestor informații între cadrele medii și medici și între medicii din spitale diferite este o parte esențială a conduitei și acest lucru se poate face, simplu, prin folosirea scorului Glasgow de evaluare a comei (vezi subcapitolul 4.4). Această scală urmărește trei aspecte ale stării de conștiență: deschiderea ochilor, răspunsul verbal și răspunsul motor și poate fi cuantificat clar și simplu (fig. 14.2). Folosirea ei în stările de comă este descrisă mai detaliat în subcapitolul 4.4. Compararea mișcărilor și forței membrelor poate fi folosită în evaluarea deficitelor focale, dar reflexele tendinoase și plantare sunt puțin folositoare. Modificarea răspunsului pupilar la lumină este un semn important al lezării perechii a III-a de nervi cranieni și indirect al deplasărilor intracraniene și al compresiei trunchiului cerebral.

---

* De la termenii din limba engleză *airway, breathing, circulation* (*n.t.*).

Investigații radiologice (fig. 14.3)

O radiografie a craniului poate aduce informații utile, deoarece evidențierea unei fracturi crește mult riscul complicațiilor intracraniene. Fracturile bolții sunt ușor evidențiabile radiologic, dar cele ale bazei craniului se vizualizează cu dificultate, deoarece unele oase sunt foarte subțiri, iar altele extrem de groase și dense. Trebuie să suspectăm o fractură, dacă se pune în evidență aer sau apar niveluri lichidiene în sinusurile paranazale.



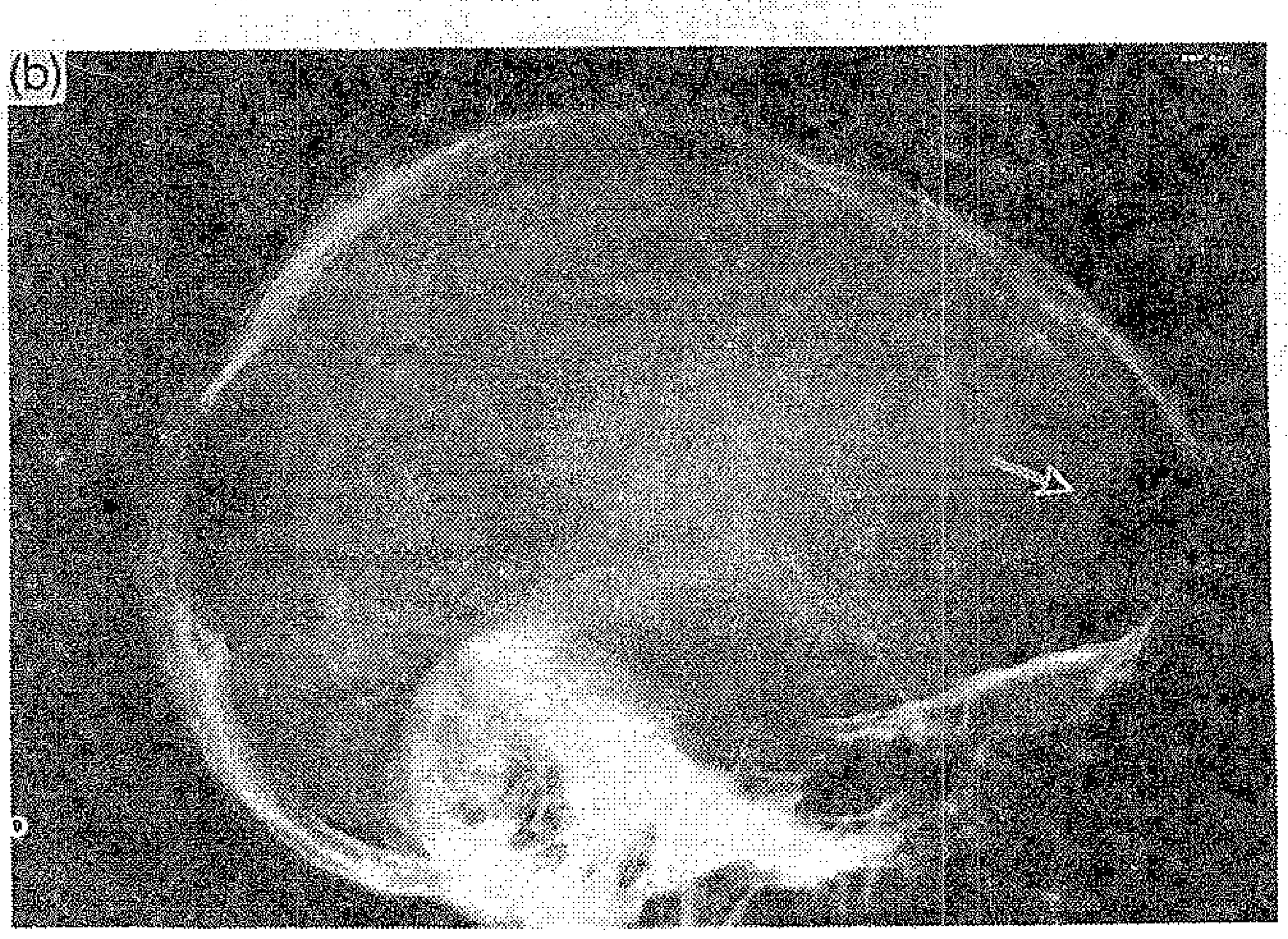


Fig. 14.3. Exemple de radiografii ale unor pacienți cu traumatisme craniocerebrale, arătând:
a - fractură lineară traversând traiectul ramurii posterioare a arterei meningee mijlocii; *b* - o fractură cu înfundare a bolții craniene.

Tabelul 14.4. **Principiile călăuzitoare pentru indicarea unei radiografii la un pacient cu un traumatism craniocerebral recent**

Examenul clinic este indispensabil dar următoarele criterii sunt folositoare:
1. Pierderea conștienței sau amnezia
2. Semne sau simptome neurologice
3. Rhinoree, otoree, rinoragie sau otoragie
4. Suspiciunea unei plăgi penetrante
5. Echimoza sau edemul scalpului
6. Dificultăți în evaluarea pacientului (de exemplu: intoxicația alcoolică, epilepsia, copii)

Radiografia de craniu nu este necesară pentru toate traumatismele craniocerebrale și criteriile clinice care ajută la selecționarea pacienților ce beneficiază de radiografie sunt arătate în tabelul 14.4. De câte ori se pune problema unor traumatisme multiple se fac radiografii cu incidențe speciale ale coloanei cervicale, toracelui, pelvisului.

Tomografia computerizată (CT)

CT (fig. 14.4) poate evidenția doar formele cele mai severe de leziuni cerebrale, dar capacitatea sa de a evidenția clar prezența hematoamelor a modificat conduita în traumatismele craniocerebrale. Selecționarea pacienților pentru tomografia computerizată este descrisă mai departe.

Monitorizarea presiunii intracraniene (PIC)

Monitorizarea PIC este folosită în unele unități pentru urmărirea celor mai severe leziuni. Multe dintre complicațiile traumatismelor craniene determină o creștere a PIC și monitorizarea poate atenționa din timp asupra creșterii sale și, deci, o conduită adecvată.

Conduita în complicațiile intracraniene

Hematoame intracraniene

Până de curând, diagnosticul unei hemoragii intracraniene se făcea în principal prin modificarea responsivității. Aceasta ducea la internarea multor pacienți pentru supraveghere, 1–2 zile, majoritatea dovedindu-se că nu aveau hematoame. Practic nu există o secvență caracteristică a modificărilor stării de conștiență și întârzierea recunoașterii deteriorării acesteia îngăduie apariția leziunilor cerebrale secundare. Capacitatea CT de a da posibilitatea diagnosticării, înainte ca modificările să fie importante sau compresiunea cerebrală să devină ireversibilă, s-a dovedit utilă pentru multe intervenții. Rezultatul CT determină, adesea, transferul pacientului într-un serviciu de neurochirurgie și, de aceea, este considerată a fi o metodă de selecționare cu beneficiu maxim pentru pacienți.

Datele despre fractura craniană, starea inițială de conștiență și riscul apariției unui hematom (tabelul 14.3), reprezintă indicii după care pacienții trebuie să fie spitalizați pentru supraveghere, pot să fie trimiși acasă, sau cărora trebuie să li se facă CT de urgență. Tabelele 14.5 și 14.6 arată criteriile folosite în Scoția; criterii similare au fost propuse de o asociație națională de neurochirurgi și acceptată de un Grup de lucru Guvernamental și se speră că folosirea lor va îmbunătăți rezultatele conduitei în traumatismele craniocerebrale.

Rezultatul intervenției pentru un hematom extradural este de obicei bun, cu o mortalitate de 10–15%. Deși un hematom intradural este adesea asociat cu leziuni primare cerebrale și mortalitatea este de la 30% până la 40%, evacuarea rapidă a acestuia este frecvent urmată de vindecare.

Fractura craniană cu înfundare

Fractura deschisă a bolții craniene necesită debridare chirurgicală și sutura atât a pielii, cât și a durei. Aceasta din urmă formează o bună barieră pentru infecțiile subiacente. Dacă operația se practică în primele 24 de ore, riscul de infecție este minim, dar rănile contaminate sunt tratate profilactic cu antibiotice.

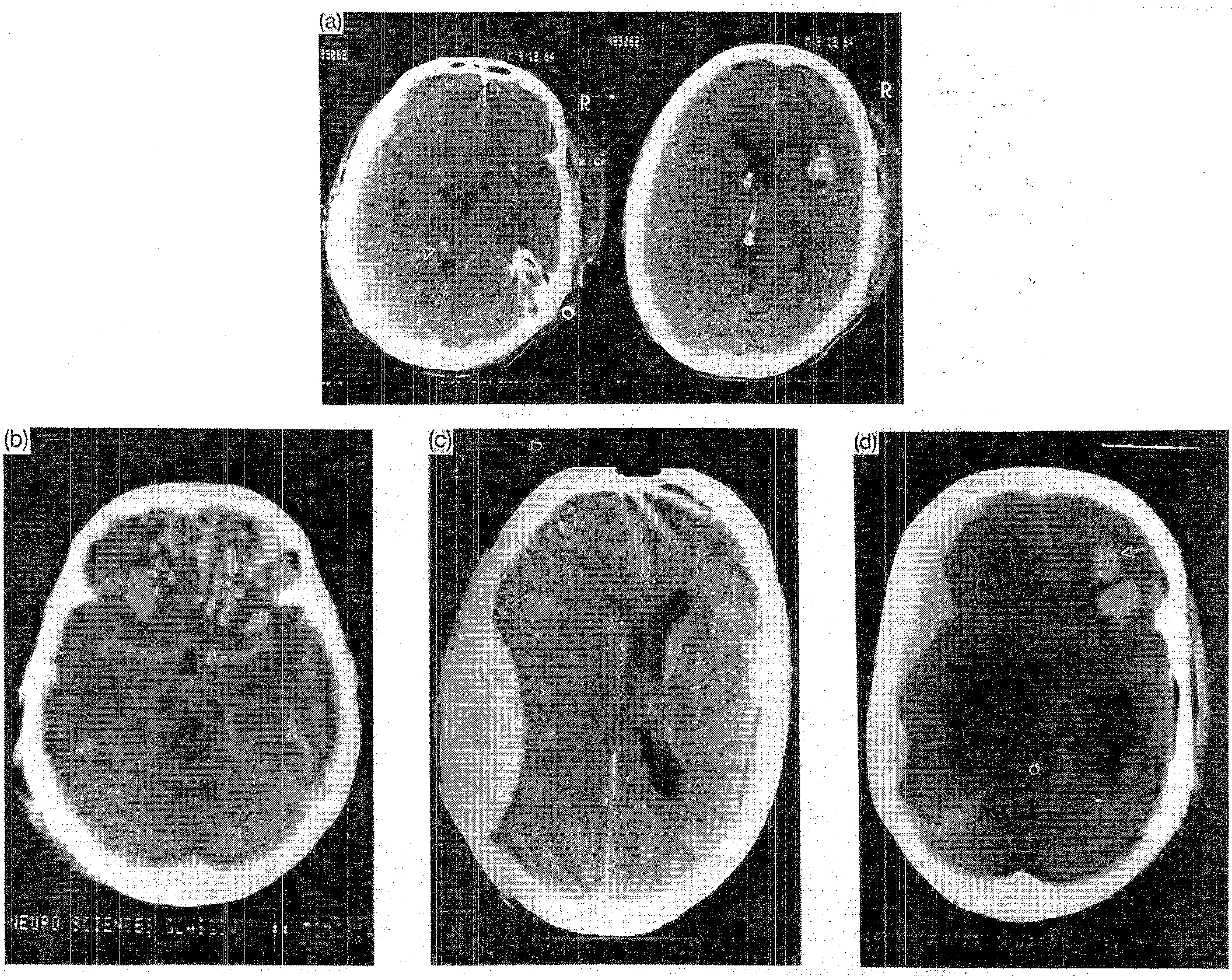


Fig. 14.4. Imagini CT de traumatisme craniocerebrale: *a* - zonă mică de sângerare (leziune albă) în ganglionii bazali şi trunchi (săgeată) la un pacient cu leziuni axonale severe; *b* - contuzii corticale în lobii frontal şi temporal; *c* - un hematom extradural; *d* - sângerare subdurală şi intracerebrală (săgeată).

Tabelul 14.5. **Criteriile de spitalizare ale adulţilor cu traumatisme craniocerebrale**

1. Confuzia sau orice diminuare a stării de conştienţă în momentul examinării
2. Fractura craniană
3. Semne şi simptome neurologice
4. Dificultăţi în evaluarea pacienţilor, de exemplu: alcool, epilepsie
5. Alte condiţii medicale, de exemplu: hemofilia
6. Condiţiile sociale ale pacienţilor sau lipsa unei rude cu responsabillitate

Amnezia posttraumatică sau tulburarea de conştienţă cu revenire completă nu este obligatoriu un criteriu de internare

Pacienţii trimişi acasă trebuie avertizaţi să revină imediat ce apare o deteriorare

Pierderile de lichid cefalorahidian şi fractura bazei craniului

Traumatismele de bază de craniu sunt adesea asociate cu leziuni primare importante ale creierului, dar multe dintre aceste fracturi se vindecă spontan. De aceea, de obicei, operaţia se temporizează, iar fistula se închide doar pacienţilor la care persistă scurgerea lichidului cefalorahidian mai mult de o săptămână. Deşi există controverse în ce priveşte utilitatea lor, cei mai mulţi neurochirurgi britanici recomandă antibioterapia profilactică în timpul acestei perioade. Se administrează penicilină, deoarece este eficace împotriva pneumococului, şi sulphadimidine, deoarece au proprietatea de a pătrunde în lichidul cefalorahidian.

Tabelul 14.6. **Criterii pentru consultul neurochirurgical al pacienților cu traumatism craniocerebral**

1. Fractura craniană:
   cu confuzie sau înrăutățirea stării de conștiență, sau
   cu semne neurologice de focar, sau
   cu crize sau cu orice alte semne sau simptome neurologice
2. Comă prelungită după resuscitare – chiar fără fractura craniului
3. Deteriorarea stării de conștiență sau ale altor semne neurologice
4. Confuzia sau alte tulburări neurologice persistând mai mult de 6–8 ore, chiar în absența unei fracturi craniene
5. Fracturi cu înfundare a bolții craniene
6. Suspiciunea unei fracturi de bază de craniu (rinoree sau otoree, hematom orbital bilateral, hematom mastoidian) sau alte răni penetrante (împușcare etc.). Pacienții din grupele 1–3 sunt urgențe neurochirurgicale

Notă. În toate cazurile diagnosticul și tratamentul inițial al leziunilor grave extracraniene sunt prioritare față de transferul într-o unitate neurochirurgicală

Traumatismele multiple

Diagnosticul și tratamentul acestor leziuni sunt de importanță vitală în scopul stabilirii condițiilor generale ale pacientului cu traumatism craniocerebral. Acestea devin prioritare înaintea investigațiilor și intervenției pentru leziunile intracraniene, mai ales în cazul victimelor accidentelor rutiere. Pe de altă parte, este de preferat să se evite intervențiile chirurgicale mari, cum ar fi rezolvarea fracturilor grave ale membrelor, care pot fi adesea temporizate pentru câteva zile, timp în care este suficientă fixarea externă. Anestezia prelungită și chirurgia generală împiedică monitorizarea stării pacientului. Dacă există o hemoragie mare, cu hipotensiune, sau dacă substanța anestezică crește presiunea intracraniană, pot să apară leziuni cerebrale suplimentare. Tabelul 14.7 arată recomandările pentru urmărirea și conduita față de pacienții în comă, cu leziuni multiple prioritare față de transferul într-un serviciu neurochirurgical, în spitalele din vestul Scoției.

Coma persistentă

Aceasta crește riscul disfuncțiilor respiratorii și infecțiilor, al tulburărilor hidro-electrolitice și nutriționale, contracturilor articulare, escarelor și infecției urinare. Evitarea acestora se poate face într-o unitate de terapie intensivă bine dotată cu personal și aparatură.

Ventilația

Este necesară pacienților a căror disfuncție respiratorie amenință oxigenarea normală. Aceasta poate fi rezultatul unei ventilații ineficiente datorate unei obstrucții a căilor aeriene, unor leziuni toracice sau unor schimburi necorespunzătoare de gaze - atelectazie, prin aspirare de sânge sau conținut gastric. Hiperventilația scade volumul sanguin cerebral și, ca urmare, presiunea intracraniană, dar poate de asemenea să reducă fluxul sanguin cerebral și să apară ischemia, astfel că în prezent ea se folosește cu discernământ și cât mai puțin posibil.

Substanțe osmotice

Substanțe ca manitolul sau furosemidul se administrează intravenos pentru a diminua edemul cerebral și a scădea efectiv presiunea intracraniană. Pot fi utile în obținerea unei ameliorări temporare ca, de exemplu, pentru a câștiga timp suficient în scopul investigării complete intracraniene, dar repetarea dozelor duce la pierderea eficacității și poate determina hipovolemie cu reducerea presiunii de perfuzie cerebrală, ca și apariția dezechilibrelor electrolitice.

Medicamente

Medicamentele folosite pentru a preveni sau ameliora leziunile cerebrale includ corticosteroizii (în speranța reducerii edemului cerebral) și barbituricele (pentru diminuarea metabolismului cerebral). Deși experimental s-a demonstrat utilitatea lor în cazul administrării înaintea unui traumatism craniocerebral, studii clinice recente au arătat că aceste tratamente nu au valoare, și chiar pot crește riscul de infecție și hipotensiune. În prezent, se află în studiu experimental mai multe medicamente neuroprotectoare specifice.

Tabelul 14.7. **Criterii de acțiune medicală pentru pacienții în comă sau cu leziuni multiple**

1. Evaluarea insuficienței respiratorii, șocului, leziunilor interne, în special după traumatisme prin accidente rutiere
2. Se efectuează: *a*) radiografie toracică; *b*) determinarea gazelor sanguine; *c*) radiografia coloanei cervicale; *d*) alte investigații edificatoare
3. Tratamentul adecvat poate include:
   Intubarea (cum ar fi în cazul obstrucției căilor aeriene)
   Ventilația (exemplu cianoză, PaO_2< 60 mmHg, $PaCO_2$ > 45 mmHg
   Începerea perfuziilor IV (1500 ml/24h)
   Manitol, doar după consultul cu neurochirurgul
   Imobilizarea coloanei cervicale (colar sau, la nevoie, corecție prin tracțiune)
   Imobilizarea fracturilor, tratamentul leziunilor interne
4. Dacă trebuie transferat, pacientul va fi obligatoriu însoțit de personal capabil să monteze sau să repoziționeze o sondă endotraheală și să înceapă sau să mențină ventilația

Sechele și tulburări după traumatisme craniocerebrale

Amnezia

Revenirea după alterarea stării de conștiență este adesea urmată de o perioadă de confuzie și pierdere de memorie. Absența amintirilor din momentul accidentului, până la revenire, este denumită amnezie posttraumatică (APT) și durata ei este un indicator fidel, deși retrospectiv al severității leziunilor cerebrale. O pierdere din memorie a evenimentelor imediat anterioare traumatismului este obișnuită, dar această amnezie retrogradă este relativ scurtă și se micșorează cu trecerea timpului.

Simptome postcomoționale

Chiar și un traumatism aparent minor poate fi urmat de multiple simptome, incluzând cefalee, vertije, dificultăți de concentrare și tulburări de memorie. Deoarece semnele clinice pot fi mascate și unele nereguli sunt abia sesizabile, elementele de bază ale acestor simptome trebuie luate în considerare. În prezent este dovedit că pierderi de conștiență chiar de durată foarte scurtă (5 min) pot să apară în leziuni difuze axonale. Aceasta constituie o bază reală pentru multe acuze, mai ales când apar în primele zile

după traumatism. La mulţi pacienţi, simptomele dispar spontan, uneori lent, dar ele pot persista în cazul reluării precoce a activităţii sau în cazul asocierii anxietăţii sau depresiei. Când există un interval de câteva săptămâni între traumatism şi instalarea simptomelor postcontuzionale, un rol în apariţia lor îl au mai ales factorii psihologici.

***Tabelul 14.8.* Scala Glasgow pentru aprecierea evoluţiei traumatismelor craniocerebrale grave**

Deces	Majoritatea apar în prima săptămână dar sunt posibile şi după câteva luni.
Stare vegetativă	Sunt prezente respiraţia spontană, deschiderea ochilor şi ciclurile somn-veghe, dar nu există nici un semn de răspuns mediat psihic; nu vorbeşte nu execută ordine
Tulburări severe	Conştient, comunică verbal, uneori fără defecte fizice, dar cu modificări mentale, care duc la dependenţa pacientului; de exemplu: nu poate merge la cumpărături, nu poate călători cu mijloace de transport în comun
Tulburări moderate	Independent, dar incapabil să-şi desfăşoare toate activităţile anterioare traumatismului, poate munci, dar cu capacitate redusă
Recuperare bună	Capabil să desfăşoare activităţile dinaintea traumatismului, chiar în situaţia persistenţei unor deficite neurologice uşoare

Tulburări după traumatisme severe

Pierderea stării de conştienţă prelungită în stadiile iniţiale creşte riscul invalidităţilor permanente şi, adesea, sunt aproape constante când amnezia posttraumatică depăşeşte o lună. Deficitele fizice evidente, ca hemipareza şi ataxia, sunt mai rare şi mult mai puţin importante faţă de modificarea funcţiilor intelectuale şi, în special,ale memoriei şi personalităţii. Evaluarea consecinţelor unui traumatism cranian trebuie, de aceea, să urmărească reintegrarea socială, cum este ilustrat în tabelul 14.8.

Epilepsia posttraumatică

(a se vedea şi capitolul 4)

Epilepsia ce apare în prima săptămână de la traumatism trebuie diferenţiată de cea cu apariţie tardivă. Principalul factor de risc pentru epilepsia tardivă este prezenţa în faza acută a unui hematom intracranian, a unei fracturi cu înfundare a craniului, în special cu dilacerarea durei şi amnezia pentru mai mult de 24 de ore. Dacă oricare dintre aceşti factori este prezent, pacientul va trebui să obţină aprobarea Departamentului de Transporturi pentru reluarea şofatului. Tratamentul epilepsiei posttraumatice se face cu medicamente antiepileptice convenţionale. Tratamentul profilactic este considerat oportun dacă riscul este apreciat ca foarte mare, dar receptivitatea pacientului este redusă până la apariţia primei crize.

Hematomul subdural cronic

O colecţie sanguină între dura mater şi creier poate apărea chiar în cazul unui traumatism de intensitate medie, în special la vârstnici, alcoolici sau la pacienţii cu modificări ale coagulabilităţii. În aproape jumătate din cazuri, nu se poate preciza traumatismul. Simptomele pot să apară la câteva ore sau la câteva luni de la traumatism. Dacă hematomul apare după un traumatism grav, cu stare de comă, pacientul îşi recapătă starea de conştienţă pentru a reintra în comă. În cazurile cronice, evoluţia tipică este fluctuantă. În special la vârstnici, traumatismul de mică importanţă este adesea nesesizat. Simptomul cel mai frecvent este cefaleea şi, dacă starea se înrăutăţeşte, apar vărsăturile. Diagnosticul poate pune probleme la vârstnici, mai ales în cazul modificărilor de comportament, iritabilităţii, incontinenţei sfincteriene sau somnolenţei, toate putând fi în mod eronat atribuite senescenţei. Semnul neurologic cel mai frecvent este inegalitatea pupilară şi semnele de fibre lungi, cu mişcări asimetrice ale membrelor şi uneori extensie plantară. Disfazia apare la circa o cincime dintre pacienţi. Crizele nu sunt frecvente, deşi apar la aproximativ 5–10% dintre cazuri.

Hematomul trebuie suspectat la orice pacient cu alterarea stării generale după o perioadă iniţială de ameliorare posttraumatică, sau care prezintă un tablou neurologic neobişnuit la orice vârstă. În majoritatea cazurilor, diagnosticul se poate face cu ajutorul CT, deşi datorită caracterului izodens al colecţiei, în unele momente ale evoluţiei, interpretarea poate fi dificilă. Examenul cu izotopi este o metodă eficace în aproape 90% dintre cazuri. Tratamentul de elecţie este evacuarea hematomului printr-un orificiu de trepan. Colecţiile mici pot fi lăsate să se resoarbă spontan, sub o atentă supraveghere. Corticoterapia ar putea avea un rol, deşi incert, în cazurile medii; hematomul subdural nu va fi niciodată tratat fără avizul specialistului neurochirurg. O privire asupra rezultatelor recente arată o mortalitate generală de 6%, care s-a modificat puţin după apariţia CT. Alţi 5% rămân cu deficite majore, în timp ce 89% au o evoluţie favorabilă. De menţionat că prognosticul nu este legat de vârstă şi de aceea hematoamele trebuie căutate şi tratate la orice vârstă.

Hidrocefalia

Hidrocefalia este rară, ca rezultat al obstrucţiei circulaţiei lichidului cefalorahidian, şi nu trebuie confundată cu lărgirea ventriculilor *ex vacuo,* care se însoţeşte de atrofia corticală secundară traumatismului cranian sever. Hidrocefalia poate fi cauzată de fibroză, sechelă a sângerării în fazele iniţiale, iar aceşti pacienţi beneficiază de montarea unui şunt ventriculo-peritoneal pentru drenarea lichidului cefalo-rahidian.

Leziuni cerebrale la boxeri; encefalopatia posttraumatică

Se cunoaşte de mult că unii boxeri dezvoltă un sindrom caracterizat prin diminuarea memoriei, iritabilitate, dizartrie, manifestări piramidale şi ataxie. Acestea apar în general după o carieră fără succese – ceea ce a sugerat termenul de "beţia pumnului". Deşi în unele cazuri tulburările apar ca simple accelerări ale procesului fiziologic de îmbătrânire, alteori evoluţia este mult mai rapidă. În astfel de cazuri, studiile anatomo-patologice au arătat o mai importantă lezare a hipocampului şi a corpilor mamilari.

Este demonstrat clinic faptul că traumatismele craniocerebrale minore repetate din multe alte sporturi (de exemplu: echitaţia) pot fi cauze cumulative pentru leziuni cerebrale şi, în prezent, există preocuparea de a avertiza sportivii asupra riscurilor practicării unor sporturi. Deşi în mod obişnuit boxerii care au suferit un knock-out sunt sfătuiţi să suspende pentru un timp activitatea competiţională, nu se ştie exact cât timp ar trebui să dureze pauza sau dacă practicarea în continuare a boxului după o pauză ar fi "sigură" din punctul de vedere al sănătăţii lor.

Bibliografie

Adams, J.H., Graham, D.I., Scott, G., Parker, L.S., and Doyle, D., (1980). *Brain damage after fatal non-missile head injury.* În: *Journal of Clinical Pathology* 33. 1132-45.

Anon (1984), *Guidelines for initial management after head injuries in adults.* În: *British Medical Journal* 288, 983-5.

Brooks, N., *et al.* (1984). *Closed head injury. Psychological, social and family consequences.* Oxford University Press.

Fenton Lewis, A. (1983). *The management of acute head injury.* Harrogate Seminar Raport 8, Department of Health and Social Security, London.

Jennett, B. and Teasdale, G. (1981). *Management of head injuries.* F.A. Davies, Philadelphia.

Teasdale, G. and Jennett, B. (1974) *Assessment of impaired consciousness and coma.* În: *Lancet* ii, 81-4.

Teasdale, G. M., et al. (1990). *Risks of acute traumatic intracranial haematoma in children and adults: implications for managing head injuries.* În: *British Medical Journal* 300, 363-7.

15. Infecțiile sistemului nervos – prezentare clinică

15.1. Meningitele bacteriene

D.W.M.CROOK, PRIDA PHUAPRADIT ȘI D.A.WARRELL

(*Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea*)

Meningita bacteriană, cunoscută de asemenea ca meningită piogenică sau purulentă, este o inflamație a leptomeningelui cu infectarea lichidului cefalorahidian (LCR) în spațiul subarahnoidian al creierului, măduvei spinării și în sistemul ventricular.

Anatomia spațiului subarahnoidian

În absența unor blocaje patologice, bacteriile intrate în spațiul subarachnoidian la orice nivel se pot răspândi pe suprafața creierului și în spațiile perivasculare Virchow Robin. După ce ajung în cisternele bazale, bacteriile pot trece prin orificiile Luschka și Magendie în ventriculul al patrulea, de aici prin apeductul cerebral Sylvius ajung în ventriculul al treilea, iar prin orificiul interventricular al lui Monro în ventriculii laterali. Empiemul subdural (pahimeningita internă) sau exsudatul ce complică leptomeningita se pot răspândi liber pentru că arahnoida și dura mater sunt aproape complet separate. În contrast cu aceasta, datorită aderenței foarte puternice a durei mater pe periostul cranial, colecțiile epidurale de puroi sunt localizate. La nivelul măduvei spinării, spațiul epidural constă în cea mai mare parte din grăsime, ceea ce permite extensia abceselor epidurale spinale posterior la nivelul mai multor niveluri vertebrale. În interiorul spațiului subarahnoidian și al sistemului ventricular, infecția bacteriană poate produce blocaje ale circulației LCR în special la nivelul găurilor de comunicare sau apeductului cerebral, producându-se hidrocefalia obstructivă sau blocajul spinal. Dacă reabsorbția LCR la nivelul granulațiilor subarahnoidiene este blocată de un hematom subarahnoidian, sau de un empiem sau de tromboza venelor cerebrale și a sinusurilor venoase, se va produce o hidrocefalie comunicantă. În cazul pacienților cu meningită, hipertensiunea intracraniană poate fi determinată de prezența unui edem cerebral, de dilatația ventriculară urmată de hidrocefalie, sau de colecțiile purulente subdurale sau epidurale. Hidrocefalia obstructivă și colecțiile purulente intracraniene prezintă cele mai mari riscuri de hernieri cerebrale după o eventuală puncție lombară.

Datorită faptului că traseul nervilor cranieni și a arterelor cerebrale străbate meningele bazal inflamat, aceste elemente anatomice pot fi lezate secundar în cadrul unei meningite bacteriene. Unii nervi cranieni pot fi comprimați de hipertensiunea intracraniană (VI), prin hernieri cerebrale (III) sau pot suferi ischemii determinate de o vasculită.

Meningitele acute bacteriene

Clasificare

Meningitele bacteriene apar într-un număr mare de situații clinice, fiecare dintre ele prezentând particularități etiologice, clinice, terapeutice și prognostice. Meningita spontană este cea mai importantă categorie clinică și poate fi împărțită în trei tipuri clinice: meningita neonatală (sau a nou-născutului), meningita copilului și meningita adultului. Meningita posttraumatică apare după o intervenție neurochirurgicală sau o fractură de craniu. Meningita poate apărea ca o complicație a unui șunt sau drenaj al LCR. Meningita bacteriană poate fi, de asemenea, considerată ca o infecție dobândită în comunitate sau nosocomială (dobândită în spital) (tabelul 15.1).

Tabelul 15.1. **Factorii predispozanți în 404 episoade unice de meningită bacteriană spontană la adult, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 1961-88.**

Factor	Dobândită în comunitate (N=253)(%)	Spitalicească (N=151)(%)
Otită medie acută	19	1
Otită medie cronică	7	0
Sinuzită	12	4
Pneumonie	15	8
Endocardită	7	1
Traumatism cerebral		
Recent	5	13
Vechi	4	0
Intervenție neurochirurgicală recentă[(A)]	0	68
Dispozitive neurochirurgicale[(B)]	1	32
Status imun alterat	19	31
Diabet zaharat	10	6
Alcoolism	18	5
Fistulă LCR	8	13
Niciunul din factorii de mai sus	25	8

[(A)] Recent înseamnă traumatism cranian sau neurochirurgical la mai puțin de o lună înainte de debutul meningitei; vechi, peste o lună înainte de debutul meningitei.
[(B)] Dispozitivele neurochirurgicale includ ventriculostomii, șunt ventriculo-peritoneal, șunt ventriculoatrial, cateter lombar epidural, cateter lomboperitoneal și stimulator dorsal spinal.
(Reproducere după Durand și colab. (1993), cu permisiune)

Agenți etiologici și epidemiologie

Speciile bacteriene care pot cauza meningita variază după regiunile geografice și cu categoriile clinice menționate anterior. Vârsta și condițiile socio-economice au de asemenea o influență majoră asupra numărului de infecții și mortalității prin meningita bacteriană spontană.

Meningita neonatală este de obicei cauzată de trei specii: streptococii din grupul B (*Streptococcus agalactiae*), *Escherichia coli* K1 capsulată și *Listeria monocytogenes.* Un număr mare de alte microorganisme au fost raportate ca agenți cauzali ai

meningitei bacteriene. Cel mai adesea infecţiile pot apărea în perioada post partum, dar pot apărea şi mai târziu de 6 săptămâni după naştere. Ruperea prematură a membranelor şi greutatea mică la naştere sunt factori majori de risc.

Meningita spontană la copii (sub 14 ani) este de obicei cauzată de *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae*. Din 1990, în multe ţări din lume a fost introdus programul de vaccinare împotriva *Haemophilus influenzae* tip B (Hib), astfel că s-a produs o scădere până la dispariţie a meningitelor Hib. Rata cea mai mare de atacuri a celor trei specii bacteriene este situată la copiii sub 1 an şi scade rapid cu creşterea în vârstă. Scăderea susceptibilităţii la aceşti agenţi cauzali rezultă din obţinerea de protecţie imunitară datorată creşterii eficienţei porţii nasofaringiene în această privinţă.

La adult, meningita spontană dobândită este de obicei cauzată de *Neisseria meningitidis* şi *Streptococcus pneumoniae* care însumează aproape 70 – 80% din cazuri. *Listeria monocytogenes*, bacili aerobi Gram-negativi (ca *Escherichia coli*), *Haemophilus influenzae* şi *Staphylococcus aureus* produc aproape 20 – 30% din meningitele adulţilor (tabelul 15.2).

Tabelul 15.2. **Etiologia meningitei bacteriene unice la adult, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 1962-1988**

Microorganisme	Dobândită în comunitate, *N*=253(%)	Spitalicească *N*=151 (%)
Streptococcus pneumoniae	97(38)	8(5)
Bacili Gram negativi	9(4)	57(38)
Neisseria meningitidis	35(14)	1(1)
Streptococi	17(7)	13(9)
Enterococ	0	4(3)
Staphylococus aureus	13(5)	13(9)
Listeria monocytogenes	29(11)	5(3)
Haemophilus influenzae	9(4)	6(4)
Specii mixte	6(2)	10(7)
Stafilococi coagulazo-negativi	0	13(9)
Alte	4(2)	5(3)
Culturi negative	34(13)	16(11)

Procentajele nu totalizează totdeauna 100% datorită rotunjirilor.
Reproducere după Durand şi colab. (1993), cu permisiune.

Numărul de infecţii date de *Neisseria meningitidis* este de obicei mic (1–5 cazuri / 10^5 persoane / an) şi considerat endemic, deşi ocazional incidenţa acestei meningite poate creşte şi chiar poate atinge proporţiile unei epidemii (de exemplu > 300 cazuri / 10^5 persoane / an). Aglomerarea pare să joace un rol important în aceste epidemii, de exemplu în cazul recruţilor militari, minerilor sud-africani şi a altor grupuri de populaţii ce trăiesc într-un mediu închis. Numărul de meningite cu *Neisseria meningitidis* poate creşte secundar unei epidemii de gripă A. Totuşi, originea precisă a marilor epidemii ce au afectat ţări ca Brazilia în 1970 şi Africa subsahariană au rămas de neexplicat. Capsula bacteriană joacă un rol important în determinarea capacităţii de invazie a *Neisseria meningitidis*. Serogrupurile incapsulate A, B şi C apar sporadic şi produc izbucniri ale infecţiei, în timp ce serogrupurile Y,W, Z, W-135 şi 29-E produc numai cazuri sporadice.

Rata meningitelor cu *Streptotoccus pneumoniae* (1–2 cazuri/ 10^5 persoane / an) este constantă în lume. Aceasta poate creşte la persoanele în vârstă (> 70 ani). Un număr mare de meningite pneumococice arată un focar de infecţie asociat. Otita medie şi sinuzita sunt găsite în aproximativ 30% din cazuri, iar pneumonia în peste 25% din cazuri. Hipogammaglobulinemia (primară sau secundară – de exemplu sindromul nefrotic sau leucemia cronică limfocitară), talasemia şi traumatismele cutiei craniene sunt factori de risc pentru apariţia unei meningite pneumococice.

Streptococcus suis (Grup R hemolitic), serotipurile 2,4 şi 14 sunt cauze importante ale meningitelor (şi rar ale endocarditelor infecţioase) în Estul îndepărtat (Hong-Kong, Thailanda) şi în alte ţări, legate de contactul ocupaţional cu porcinele. În Olanda, incidenţa meningitelor cu *Streptococcus suis* în cazul lucrătorilor cu porcine sau la abator a fost de 3 / 10^5 persoane / an şi este acum cauza cea mai frecventă de meningită bacteriană în Hong-Kong. Căile posibile de intrare a microorganismului includ leziuni cutanate la peste 40% din pacienţi, precum şi tractul respirator şi cel digestiv..

Listeria monocytogenes determină doar câteva cazuri de meningită, cu o rată de 0,2–0,4 cazuri/10^5 persoane/an sau 1–5% din cazurile de meningită. Creşterea numărului acestor meningite a fost asociată cu consumul de alimente contaminate cum sunt brânzeturile din lapte nepasteurizat, pateurile şi carnea de pui prost refrigerate. Persoanele la vârste extreme, femeile însărcinate şi pacienţii imunosupresaţi cu corticoizi, agenţi alchilanţi ca azatioprină, prezintă un risc crescut de listerioză. *Staphylococcus aureus* determină 1–5% din cazurile de meningită spontană şi de obicei apare în asociere cu endocardita infecţioasă. Meningita cu *Haemophilus influenzae* capsulat tip B şi necapsulat numără peste 5% din cazurile de meningită la adulţi. Meningita cu bacili aerobi Gram negativi (*Escherichia coli*) apare în special la indivizii în vârstă, taraţi sau diabetici. Sursa în aceste infecţii este de obicei situată în tractul urinar.

Meningita posttraumatică apare la pacienţii care au suferit traumatisme craniene sau vertebrale (de exemplu: fractură craniană) sau care au suferit o intervenţie chirurgicală la nivelul capului, gâtului sau coloanei vertebrale. Ea apare de obicei în asociere cu o fistulă LCR, curând după traumatism dar şi la câţiva ani după acesta. Riscul de producere a meningitei este ridicat la 25% în cazul fistulei LCR aparentă clinic. Etiologia depinde de faptul că infecţia este spitalicească sau comunitară. Majoritatea celor spitaliceşti este cauzată de bacili aerobi Gram negativi cum sunt *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, alte *Enterobacteriaceae, Acinetobacter* spp şi *Pseudomonas* spp (tabelul 15.2). Mai puţin frecvent se întâlnesc *Streptococus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* şi alte bacterii din flora căilor respiratorii superioare. Meningita posttraumatică comunitară este cauzată în principal de *Streptococus pneumoniae* (> 90%) şi *Haemophilus influenzae*. Alte specii bacteriene au fost raportate drept cauze rare ale meningitei posttraumatice.

Meningita asociată dispozitivelor neurochirurgicale este bine recunoscută ca entitate şi apare la pacienţii cu drenaj sau şunt al LCR. Cele mai multe infecţii sunt nosocomiale şi sunt cauzate de stafilococii coagulazo-negativi (50–60%) şi *Staphylococcus aureus* (15–30%). Bacilii aerobi Gram-negativi, *Streptococcus* spp., *Corynebacteria* spp. şi *Propriobacterium acnes* sunt, de asemenea, citaţi. Aceste infecţii apar de obicei în primele luni de la montarea dispozitivelor. Ocazional au fost citaţi şi *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* şi *Haemophilus influenzae*.

Meningita recurentă este mai rară (< 10% din totalul meningitelor), dar bine definită ca entitate clinică. Aceste cauze de meningită recurentă prezintă frecvent asocierea cu un defect anatomic (de exemplu fistulă LCR sau spina bifida) sau cu un defect imunologic. Deficitele imunologice care predispun cel mai adesea la meningită recurentă sunt hipogammaglobulinemia şi deficienţele complementului seric.

Patogenie

Contaminarea și modul de invazie al LCR variază cu tipul de meningită. Totuși, o dată infecția stabilită, afectarea inflamatorie și fiziopatologia sunt remarcabil de asemănătoare pentru toate tipurile de meningită.

În cazul meningitei neonatale, contaminarea se face prin contactul cu vaginul și perineul matern sau cu mediul ambiant postnatal. Trei germeni și anume *Streptococcus agalactiae* (streptococ din grupul B), *Escherichia coli* și *Listeria monocytogenes* invadează gazda, produc septicemie și ca rezultat meningita. O trăsătură neobișnuită pentru tulpinile de *Escherichia coli* și pentru o mare parte din tulpinile de *Streptococcus agalactiae* (tip KI și respectiv tip III capsulate) este capsula lor constituită din acid polisialic. Remarcabila asemănare a acestui tip de capsulă la cele două tulpini sugerează un anume rol în patogenia meningitelor neonatale.

Microorganismele care provoacă meningitele spontane, *Streptococcus pneuomoniae, Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis* sunt achiziționate prin contact interpersonal. La purtătorii asimptomatici există un echilibru stabil între microbi și gazdă și acesta este cazul majoritar. Invazia și infecția gazdei cu apariția bolii este din fericire rară și reprezintă o ruptură catastrofică a relației de echilibru dintre bacterie și gazdă. Invazia gazdei are loc la scurt timp după contaminare, astfel încât gazda este surprinsă nepregătită imun. La purtătorii sănătoși a existat suficient timp pentru obținerea imunității și a rezistenței față de boală. Cel mai mare risc de boală este deci situat în primii ani de viață când o gazdă nepregătită imunologic vine în contact cu acești agenți patogeni. Poarta de intrare nu este cunoscută precis pentru nici unul din cei trei agenți patogeni. Studii experimentale sugerează că nasofaringele este probabila poartă de intrare pentru *Haemophilus influenzae*. Invazia poate fi asigurată de un singur microorganism pătruns în sânge, care se multiplică și produce septicemia. Bacteriile pătrund ulterior în LCR proporțional cu bacteriemia realizată; deci, invazia în LCR este probabil dependentă de concentrația microorganismelor din sânge și, de asemenea, de speciile de germeni care determină bacteriemia (de exemplu, bacterii ca enterococii pot realiza bacteriemii ridicate cu pătrunderi rare în LCR, în timp ce *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* pătrund frecvent în LCR). Germenii, o dată pătrunși în LCR, se multiplică și meningita purulentă devine inevitabilă.

Germenii meningitelor posttraumatice pătrund în LCR prin invazie directă, la nivelul defectelor anatomice. Bacteriemia, un eveniment comun, este deci secundară meningitei. Meningitele datorate șunturilor neurochirurgicale sunt cauzate de germeni care populează pielea și care contaminează plăgile chirurgicale și materialele protetice în timpul actului chirurgical. Șunturile infectate devin în timp acoperite de un strat bacterian aderent denumit în mod obișnuit biofilm. Germenii care alcătuiesc biofilmul nu sunt afectați de nivelurile plasmatice ale antibioticelor atinse în clinică în mod curent. Aceste infecții sunt deci incurabile dacă nu se schimbă materialul neurochirurgical folosit.

Îndată ce bacteriile au pătruns în spațiul subarahnoidian, ele se multiplică, în LCR multiplicarea nefiind inhibată de mecanismele de apărare ale gazdei. Neutrofilele care se acumulează rapid în LCR infectat au un rol inhibitor slab asupra înmulțirii bacteriei la animalul de experiență. Complementul este atât de scăzut în LCR încât nu pare să aibă vreun efect antibacterian. Investigațiile făcute asupra mediatorilor răspunsului inflamator sunt incomplete, dar studiile făcute asupra meningitelor cu pneumococ și cu *Haemophilus influenzae* au identificat unele trăsături importante ale reacției inflamatorii. Membrana pneumococului are un mare potențial inflamator. Această proprietate poate fi atenuată cu inhibitori de ciclooxigenază și astfel se poate aprecia rolul prostaglandinelor în acest lanț patogenic. Rolul citokinelor în LCR nu a fost încă pe deplin elucidat în acest tip de meningite. Totuși membrana pneumococului este un puternic inductor sistemic de interleukină I (IL- 1) dar nu și de factor de necroză tumorală (TNF). Rolul exact al acestor mediatori în meningitele pneumococice rămâne neprecizat. Componentul bacterian principal din *Haemophilus influenzae* tip b pentru inducerea inflamației este lipopolizaharidul (LPS sau endotoxina), un inductor puternic al TNF și IL 1, care mediază răspunsul inflamator în spațiul subarahnoidian. Există sugestii asupra efectului doză-răspuns între lipopolizaharid și mediatorii inflamatori și astfel procesul care eliberează lipopolizaharidul poate exacerba reacția inflamatorie. A mai fost sugerat că unele antibiotice care cresc eliberarea de lipozaharid pot să exagereze temporar inflamația după modelul reacției Jarisch-Herxheimer.

Reacția inflamatorie din meningite este asociată cu un număr de modificări majore în fiziologia normală a LCR. În primul rând crește permeabilitatea barierei hematoencefalice, posibil de măsurat prin creșterea penetrării albuminei în LCR; de asemenea este mult crescută penetrarea antibioticelor în LCR. În al doilea rând, apare hipertensiunea intracraniană rezultată din edemul cerebral datorat acumulării de lichid interstițial; hidrocefalia comunicantă este cauzată de scăderea reabsorbției LCR, iar edemul structurilor tisulare nervoase este secundar agresărilor menționate mai sus. În al treilea rând, apare o vasculită care afectează vasele ce traversează spațiile subarahnoidiene. Această afectare vasculară nu numai că perturbă procesele normale de autoreglare a circulației cerebrale, dar, în cazurile severe, produce infarcte de parenchim cerebral vasculitice. Efectul major al hipertensiunii intracraniene și al vasculitelor este scăderea perfuziei cerebrale care determină hipoxia cerebrală generalizată.

Patologie

În cadrul meningitei bacteriene există o inflamație acută a arahnoidei și pieimater, însoțită de migrarea neutrofilelor și apariția unui exsudat de fibrină în LCR. Secreția purulentă se acumulează la suprafața creierului, la baza acestuia, în special în jurul originii nervilor cranieni și în jurul măduvei spinării. Vasele meningelui sunt dilatate, congestionate și pot fi înconjurate de puroi. Secreția purulentă și fibrina sunt regăsite și în ventriculi unde există o ventriculită, cu distrugerea stratului ependimar și o glioză subependimară . Dilatarea sistemului ventricular poate rezulta datorită unei hidrocefalii obstructive sau comunicante. Mai pot apărea și alte modificări precum sufuziuni subdurale sau empiemul, tromboza septică a sinusurilor venoase, hematomul subarahnoidian, compresiunea structurilor cerebrale cu producerea hipertensiunii intracraniene și, în secundar, hernierea lobului temporal sau a cerebelului. Modificări grave precum conul de presiune, care poate constitui o cauză importantă de deces, sunt foarte rar regăsite. În unele cazuri moartea poate fi determinată de o septicemie secundară (fig. 15.1) deși cunoscuta hemoragie suprarenaliană bilaterală (Sindromul Waterhouse-Friederichsen) poate fi mai degrabă un fenomen terminal decât o cauză de insuficiență suprarenală cum s-a considerat inițial. Pacienții cu septicemie meningococică pot dezvolta edem pulmonar acut. Miocardita este foarte frecvent întâlnită la anumite grupuri de pacienți. Histologic se descrie miocardită acută interstițială, uneori cu necroză miocardică și tromboză a micilor arteriole. Pericardita și exsudatele pericardice sunt caracteristice în special infecțiilor meningococice din grupul C. Miocardita și sindromul Waterhouse-Friederichsen apar, de asemenea, dar mai puțin frecvent decât în septicemiile meningococice, în

septicemiile cauzate de *Haemo-philus influenzae*, pneumococice, streptococice şi infecţiile stafilococice.



Fig. 15.1. Pacient nigerian cu meningită pneumococică şi septicemie care a dezvoltat uremie şi ulterior a decedat prin isuficienţă renală. Aceasta ilustrează importanţa complicaţiilor septicemice în afara sistemului nervos central ce pot determina mortalitate (Copyright D.A. Warrell).

Manifestări clinice

Meningita acută bacteriană prezintă o mortalitate de 70 – 100% la pacienţii netrataţi. Întârzierea introducerii tratamentului creşte riscul unor sechele neurologice permanente. Diagnosticul cât mai precoce este de aceea foarte important şi este foarte clar din experienţa noastră şi din literatura medicală că suspiciunea clinică de meningită este imposibilă mai ales la nou-născuţi şi la copii mici. Când meningita este secundară unei alte infecţii, cum este pneumonia pneumococică sau otita medie cu *Haemophilus influenzae*, simptomele principale sunt cele ale infecţiei originare. Perioada de incubaţie este doar de câteva zile. Ocazional, progresia este atât de rapidă (*Neisseria meningitidis*) încât pacientul devine comatos în câteva ore după primele simptome. Manifestările prodromale includ stare generală proastă, nelinişte sau iritabilitate urmate de febră, cefalee, mialgii şi vărsături. Convulsiile apar la nou-născuţi şi la copii şi meningita trebuie întotdeauna să intre în diagnosticul diferenţial al convulsiilor febrile la copil. Fotofobia, somnolenţa sau alterarea stării de conştienţă apar mai târziu. Cefaleea devine rapid severă şi domină tabloul clinic. La copiii mai mari şi la adulţi, simptomele cele mai sugestive de meningită sunt iritabilitatea, cefaleea severă şi vărsăturile iar în infecţiile meningococice diareea este un sindrom nespecific comun iar erupţia cutanată de tip vasculitic este un semn crucial. Un simptom timpuriu al septicemiei meningococice este durerea în gambe.

Rar există dubii că adulţii sau copiii cu meningită sunt grav bolnavi. Meningismul este cel mai bine evidenţiat prin flexia pasivă uşoară sau rotaţia gâtului pacientului culcat. Dacă pacientul îşi poate flecta foarte bine capul, este puţin probabil să fie meningită. Obţinerea semnului lui Kernig se face prin flectarea membrelor inferioare din articulaţia şoldului. Pacienţii cu meningism flectează genunchii. Semnul lui Brudzinsky este obţinut mai bine când pacientul stă în decubit dorsal, cu membrele inferioare întinse. Flexia uşoară a gâtului va produce o flexie compensatorie a coapselor, genunchilor şi uneori şi a membrelor superioare. Mai târziu, pacienţii cu meningism important stau într-o poziţie caracteristică, cu gâtul şi spatele în extensie maximă (fig. 15.2), ca în opistotonusul tetanic. Cauzele locale ale contracturii gâtului cum sunt infecţiile locale (de exemplu în muşchii nucali), spondiloza cervicală (în special la bătrâni), artritele temporomandibulare, afecţiunile dentare şi leziunile faringiene trebuie considerate în diagnosticul diferenţial. Meningismul este găsit, de asemenea, şi la pacienţii fără meningită şi care au alte boli febrile cum ar fi pielonefrita. Meningismul poate fi redus sau absent la pacienţii imunosupresaţi. Fundul de ochi trebuie examinat înainte de puncţia lombară. Edemul papilar este sugestiv pentru edemul cerebral sau procese înlocuitoare de spaţiu precum abcese cerebrale sau colecţii purulente subdurale ori epidurale. Absenţa edemului papilar nu exclude totuşi un edem cerebral şi, dacă există dubii, se poate efectua şi un examen computer tomografic care trebuie să preceadă puncţia lombară. Pulsaţiile venelor retiniene exclud o hipertensiune intracraniană. Retinopatia hipertensivă poate sugera o encefalopatie hipertensivă, iar hemoragiile subhialoidiene pot sugera o hemoragie subarah-noidiană. Pacienţii cu meningită meningococică asociată cu antigenemie meningococică prezintă o erupţie peteşială (fig. 15.3) care poate apărea de la început pe faţa anterioară a gambei sau pe faţa volară a antebraţului. Peteşiile pot fi vizibile şi pe conjunctiva bulbară şi tarsală (fig. 15.4) şi pe palat. O erupţie identică este uneori observată la pacienţi cu infecţie cu echovirus tip 9, leptospiroză, *Staphylococcos aureus, Streptococcus pneuomoniae, Streptococcus suis* (Planşa II) *Haemophilus influenzae, Salmonella typhi* şi alte infecţii, în special cele asociate cu endocardita bacteriană. Leziunile de tip vasculitic, de culoare brună sau roşie din meningita meningococică sunt inconfundabile (fig. 15.5 şi 15.6) şi caracteristic acesteia, halucele şi degetele devin necrotice (fig. 15.7).



Fig. 15.2. Fată nigeriană în comă datorată unei meningoencefalite meningococice severe. Observaţi extensia capului, privirea disociată şi herpesul labial. (Copyright D.A. Warrell).

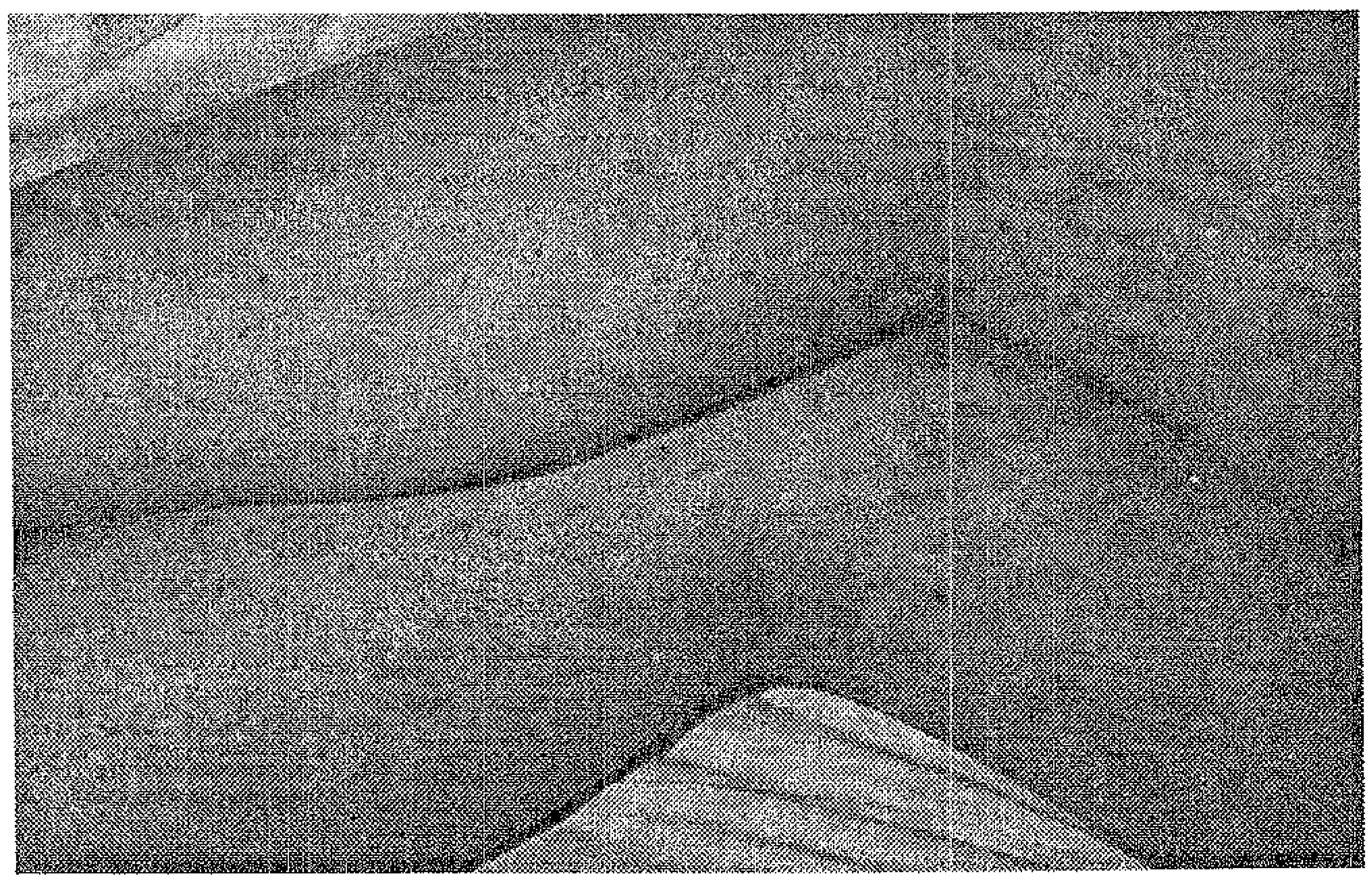


Fig. 15.3. Peteșii cutanate la un pacient cu meningită acută meningococică. (Copyright D.A.Warrell).

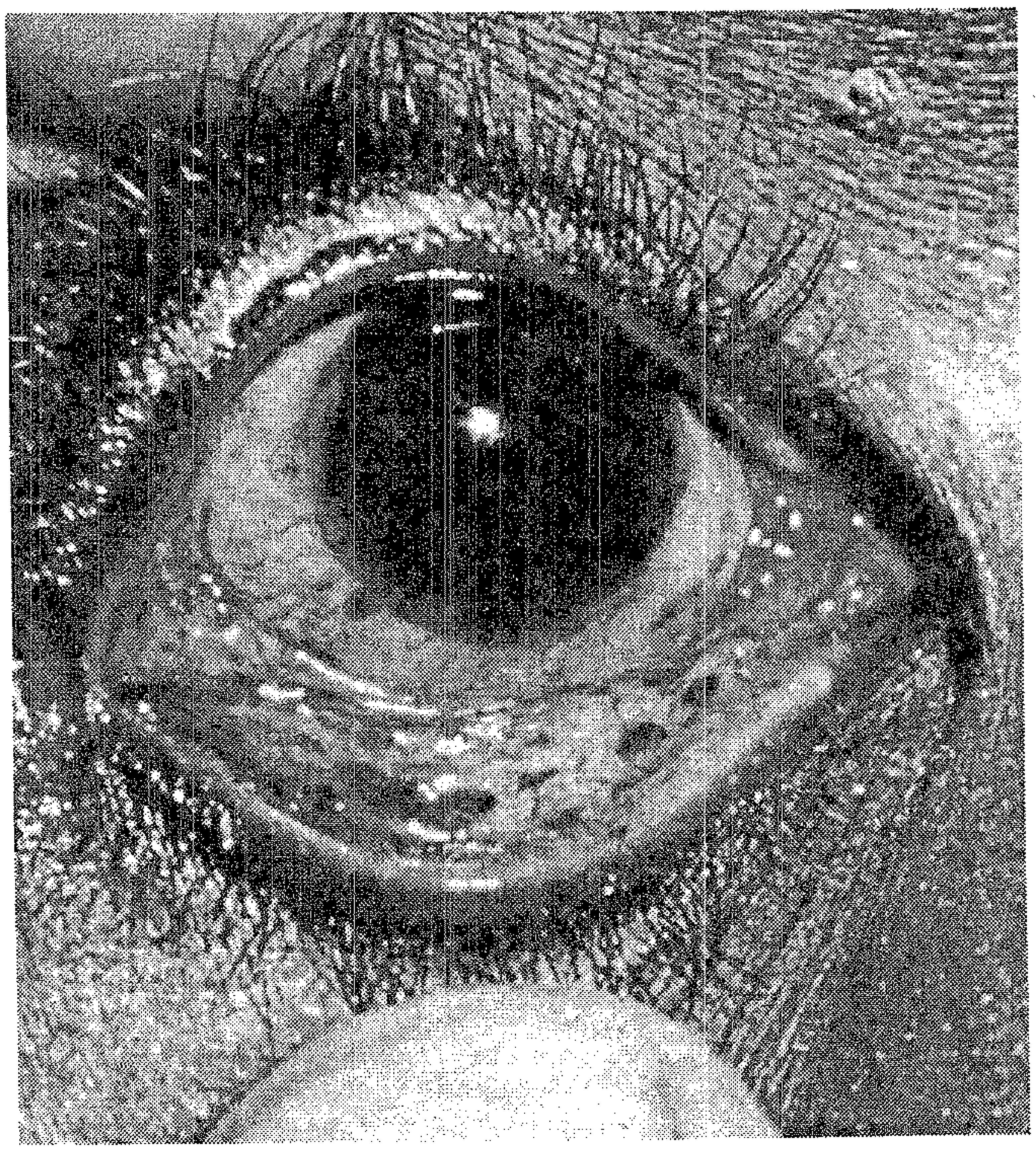


Fig. 15.4. Peteșii conjunctivale la un băiat nigerian cu meningită meningococică. (Copyright D.A.Warrell).

Se asociază în plus o hipotensiune importantă, șoc cu cianoză periferică și hemoragii spontane sistemice. Herpesul labial este observat frecvent în toate formele de meningită bacteriană, fiind provocat de febră (fig. 15.2 și 15.8). Examenul fizic trebuie să excludă otita medie, sinuzita, mastoidita, infecțiile nasofaringiene și alte posibile localizările septice. La pacienții cu meningită bacteriană recurentă trebuie căutat un sinus dermal congenital care este, de obicei, situat pe linia mediană între ceafă și coccis și este frecvent marcat de un grup de fire de păr lungi. Scurgerile apoase din nas și ureche trebuie recoltate și testate pentru glucoză, pentru a exclude o fractură de bază de craniu cu fistulă LCR secundară.

Leziunile nervilor cranieni pot fi evidente pe măsură ce boala evoluează. Cel mai frecvent sunt atinși nervii VI (fig. 15.8), III, VII, VIII și II. Pacienții care devin inconștienți (meningoence-falomielită) pot pierde toate semnele de meningism și dezvoltă semne neurologice de focar, crize parțiale convulsive, pareze disociate ale privirii, semne piramidale și mișcări involuntare. Leziunile vasculare pot produce hemipareze sau tetrapareze, modificări de limbaj și defecte de câmp vizual. Surditatea senzorială bilaterală apare devreme, la 2–9 zile după debutul simptomelor, la majoritatea pacienților cu meningită cu *Strepto-coccus suis* tip 2. Inițial asociată cu tinitus și vertij, aceasta poate evolua spre surditate completă în 24 de ore. Bacteriile probabil invadează cohleea prin canalul cohlear din spațiul subarahnoidian și produc o labirintită supurată și surditate acută. Semnele asociate ale meningitei cu *Streptococcus suis* includ paralizia de nerv III, artrită septică (Planșa I) și leziuni cutanate purpurice (Planșa II).

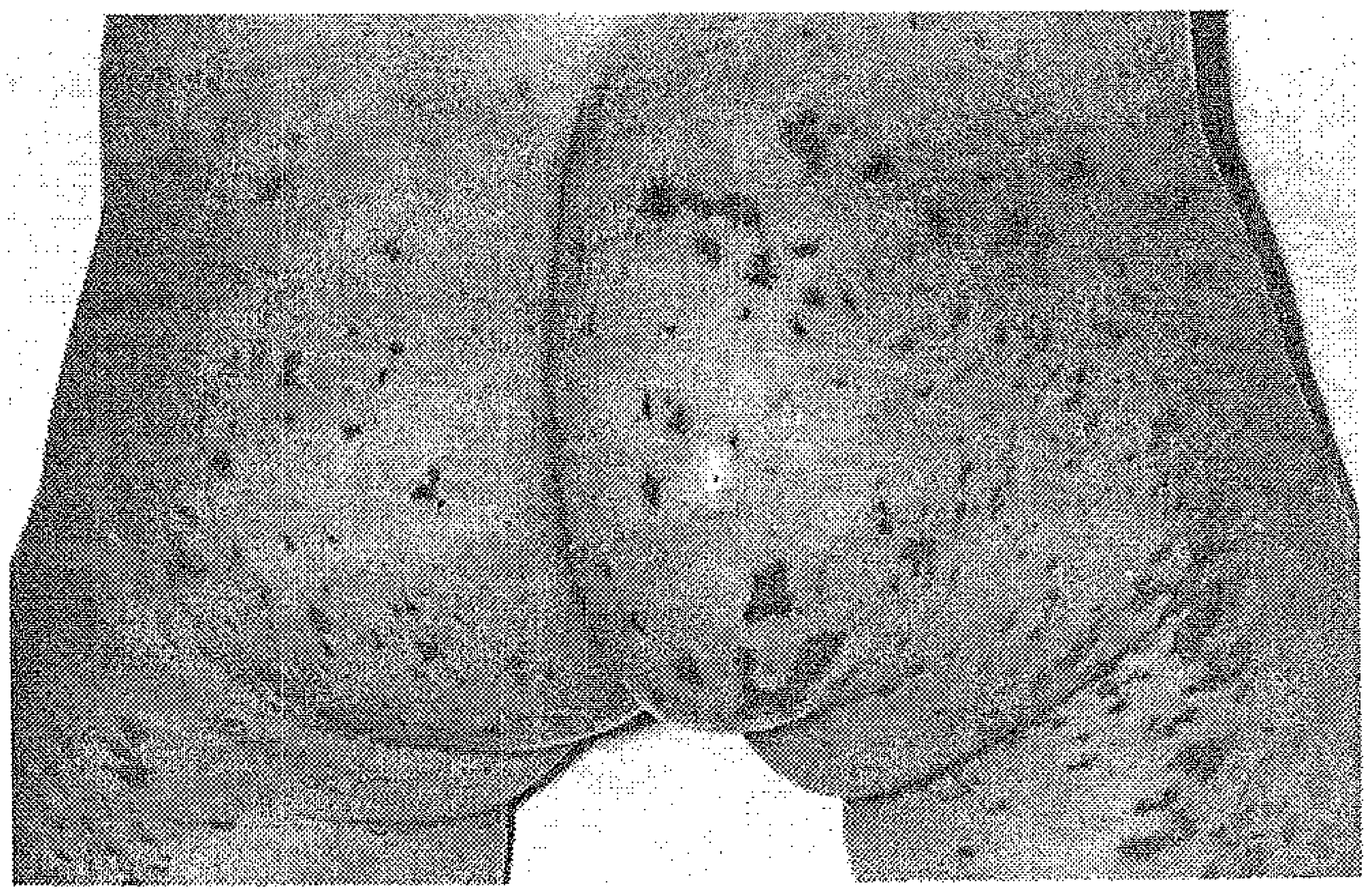


Fig. 15.5. Erupție în septicemia meningococică la un copil englez.

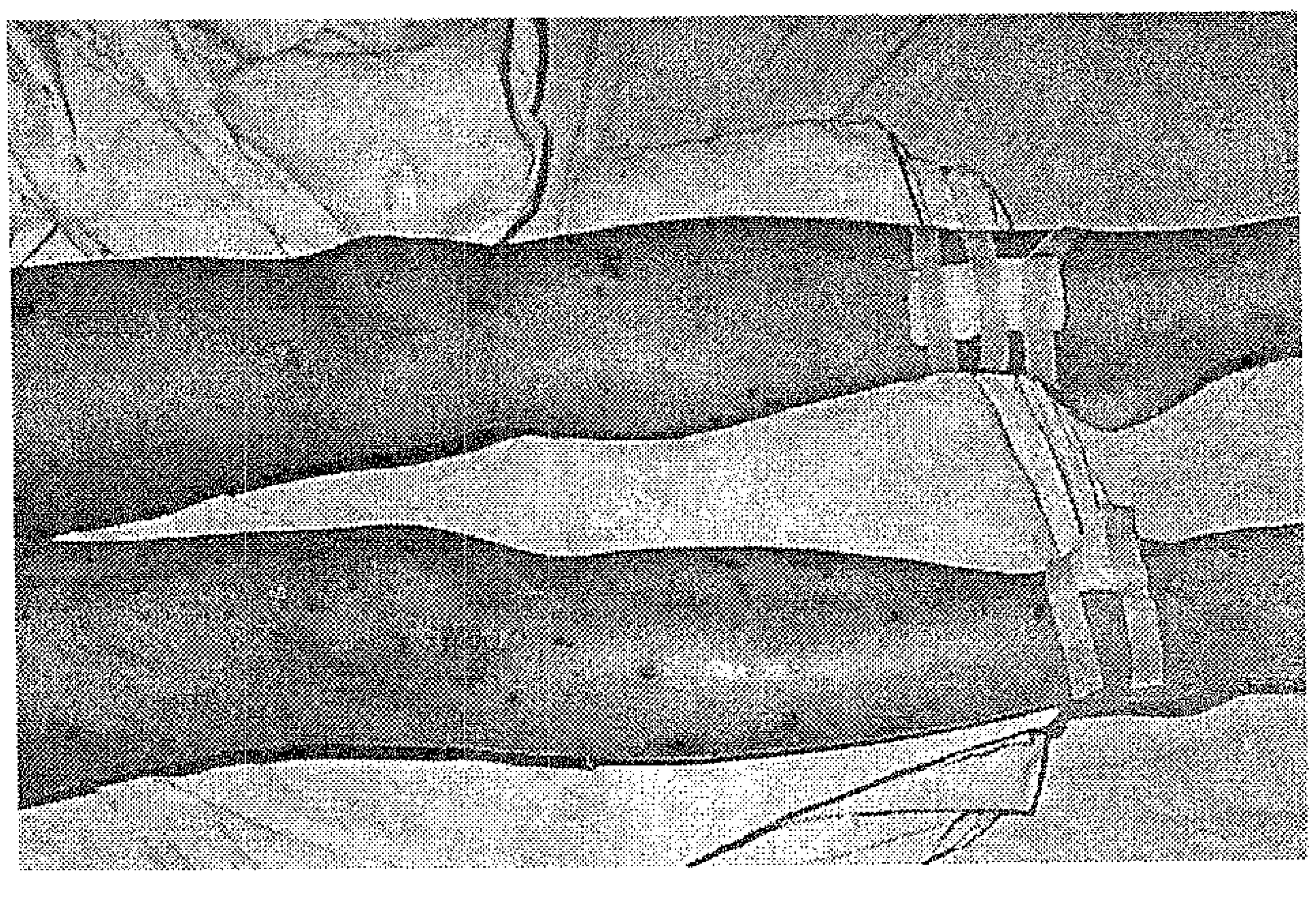


Fig. 15.6. Erupție vasculitică la un băiat din Vietnam cu meningită meningococică și meningococemie. (Copyright D.A. Warrell).

Edemul papilar, cu sau fără semne de hipertensiune intracraniană (vărsături, comă, hipertensiune arterială, bradicardie) și semnele neurologice de focar sugerează o efuziune subdurală sau un empiem. Aceasta este mai frecventă la copiii sub doi ani cu meningită dată de *Haemophilus influenzae*.

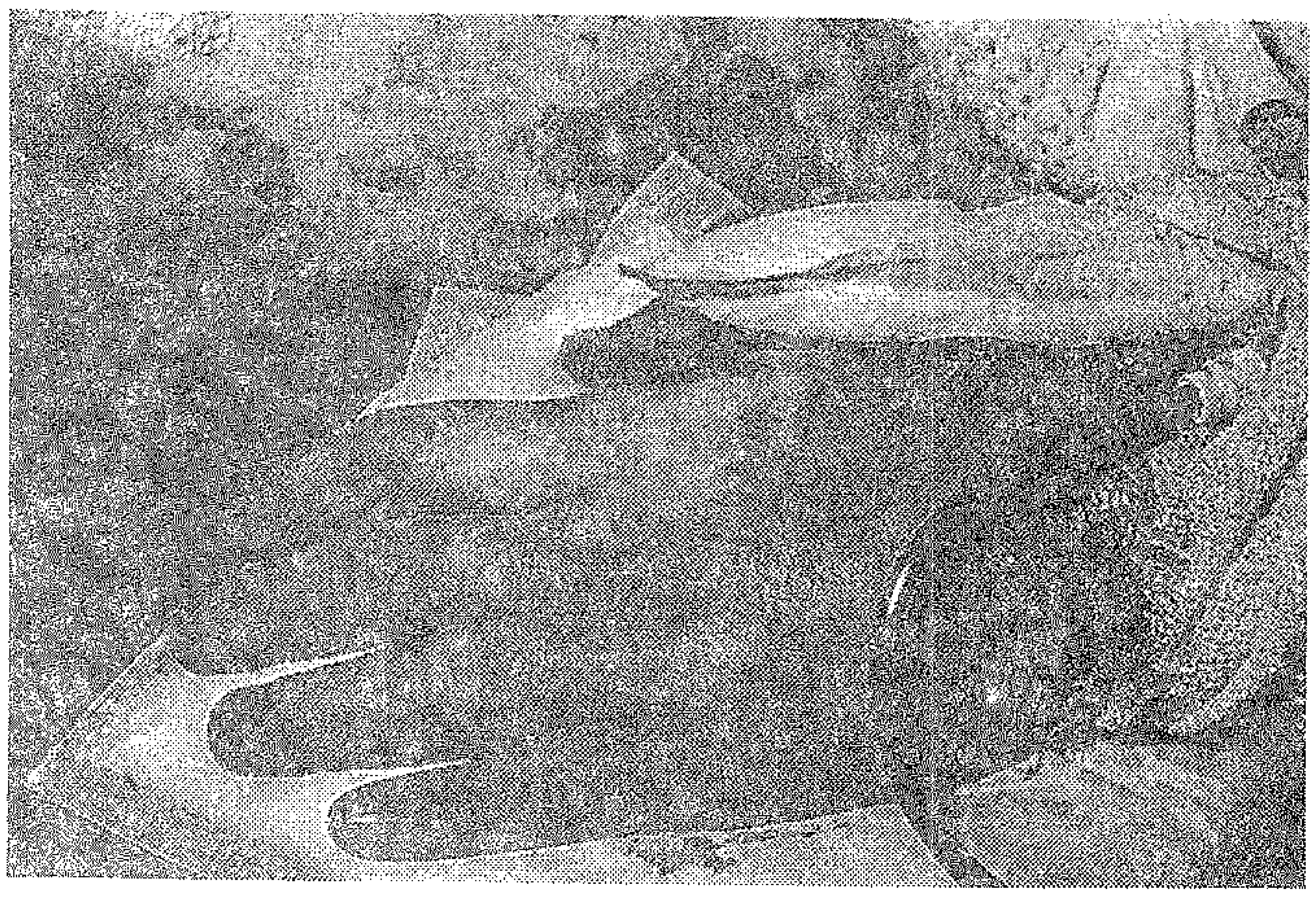


Fig. 15.7. Gangrenă a degetelor la un bărbat cu meningococemie fulminantă. Trei din membrele sale vor trebui probabil amputate. (Copyright D.A. Warrell).



Fig. 15.8. Bărbat nigerian convalescent după meningită meningococică. Observaţi leziunea nervului VI drept şi herpesul labial. (Copyright D.A. Warrell).

Nou-născuţii şi sugarii

Meningita este un diagnostic dificil la această grupă de vârstă. Sugarii devin iritabili sau apatici şi prezintă bombarea fontanelelor, dehiscenţa suturilor craniene, meningism şi opistotonus şi pot dezvolta convulsii. Aceste semne nu se întâlnesc la nou-născut care poate prezenta uneori depresie respiratorie, diaree şi icter.

Meningita posttraumatică

Această entitate este deseori greu de diferenţiat de meningita spontană. Totuşi, la pacienţii obnubilaţi sau inconştienţi care au suferit un traumatism cranian recent, câteva semne clinice pot fi prezente. Febra şi o deteriorare a stării de conştienţă sau scăderea funcţiilor vitale pot fi singurele semne ale meningitei. Descoperirea unei fistule LCR ajută la susţinerea existenţei unei meningite la aceşti pacienţi, însă în multe cazuri nu se poate detecta nici o fistulă.

Infecţia şuntului LCR

Pacienţii se prezintă cu semnele clasice ale meningitei spontane, mai ales dacă sunt implicate microorganisme virulente. Cel mai frecvent tablou clinic este reprezentat de apariţia insidioasă a semnelor de blocaj al şuntului, cu cefalee, vărsături, febră şi alterarea stării de conştienţă. Febra este un semn important dar inconstant şi este prezent în maximum 20 % din cazuri. Şunturile pot fi infectate fără a cauza meningită şi în acest caz simptomele infecţiei sunt situate în porţiunea distală a şuntului. Şunturile care se termină în sistemul venos produc o afecţiune similară cu endocardita bacteriană subacută asociată cu glomerulonefrită (nefrită de şunt). Infectarea părţii distale a şuntului peritoneal produce tabloul clinic al peritonitei.

Diagnostic

Examinarea lichidului cefalorahidian

Analiza LCR este crucială pentru diagnosticul meningitei. Riscul cel mai important al puncţiei lombare este decesul prin angajarea conului de presiune. Acest risc este maxim la pacienţii cu procese înlocuitoare de spaţiu sau cu edem cerebral posttraumatic. În cazurile cu meningită spontană este din fericire o complicaţie rară. Pacienţii cu semne clinice sugestive de hipertensiune intracraniană (de exemplu edem papilar, pierderea pulsaţiilor venelor retiniene, semne neurologice de focar, bradicardie şi comă) trebuie investigaţi prin CT sau RMN cerebral, dacă este posibil, pentru a exclude o leziune înlocuitoare de spaţiu sau un edem cerebral sever. În meningită, presiunea LCR este frecvent crescută (> 200 mm), fiind rareori şi mai mare de 500 mm, ceea ce sugerează un pericol potenţial de producere a conului de presiune. Alte contraindicaţii pentru puncţia lombară sunt procesele septice locale la locul puncţiei şi orice suspiciune clinică de compresie medulară.

În cazul suspiciunii unei meningite este foarte important examenul microscopic al LCR pentru hematii, leucocite, microorganisme, dozarea glucozei şi proteinelor şi însămânţarea pe culturi (tabelul 15.3). Creşterea numărului de leucocite în LCR apare în majoritatea cazurilor de meningită bacteriană, însă rareori numărul poate fi normal (< 6 leucocite/µl, limfocite). În majoritatea cazurilor (>90%) există un număr mai mare de 100 de leucocite/µl. De asemenea, este important şi tipul de leucocite prezente. Cele mai multe cazuri (>80%) prezintă >80% neutrofile. A fost găsită ocazional şi o predominanţă limfocitară, în special la debutul meningitelor bacteriene şi în asociere cu *Listeria monocytogenes*. Uneori se pot decela şi hematii sau o xantocromie. Un număr foarte mare din infecţiile nebacteriene şi alte stări noninfecţioase determină pleiocitoză în LCR. În acest sens, debutul meningitelor virale, focarele septice parameningeale,

tumorile cerebrale şi meningeale, infarctele cerebrale, meningita chimică, meningita aseptică secundară administrării de imunoglobuline, vasculitele cerebrale, demielinizarea nu pot fi diferenţiate de o meningită bacteriană.

Tabelul 15.3. **Modificările LCR în 493 de cazuri de meningită bacteriană la adulţi în Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 1962-88**

Variabile	Meningite dobândite spontan (N=296)(%)	Nosocomiale (N=197) (%)
Presiunea LCR (mm H_2O)		
1-139	9	23
140-299	52	52
300-399	20	11
≥ 400	19	15
Număr de leucocite/mm		
0-99	10(13)	17(19)
100-4999	61(59)	65(62)
5000-9999	15(15)	11(12)
≥ 10 000	13(13)	7(8)
Procent de neutrofile		
0-19	2	2
20-79	19	31
≥ 80	79	66
Proteine totale (mg/dl)		
0-45	4	6
46-199	40	42
≥ 200	56	52
Glucoză < 40mg/dl	50	45
Germeni Gram - pozitivi	60	46
Culturi pozitive	73	83

Reproducere după Durand şi colab. (1993), cu permisiune.

Detectarea bacteriilor în LCR confirmă diagnosticul de meningită bacteriană. Coloraţia Gram decelează bacteriile în 50 – 80% din cazuri. Coloraţia Gram poate identifica anumite specii bacteriene, dar trebuie ştiut că până la 10% din examenele efectuate sunt interpretate greşit. De aceea este prudent să se administreze iniţial o terapie empirică adecvată care să poată fi schimbată într-una specifică doar când microorganismele infectante au fost izolate şi identificate. Culturile acestor microorganisme au o senzitivitate de aproximativ 80% în cazurile netratate. Microorganismele sunt mult mai greu de descoperit în cazurile parţial tratate. Izolarea unui microorganism nu este de ajutor doar în stabilirea unui diagnostic, dar permite şi identificarea şi sensibilitatea acestor agenţi etiologici. Cultura obţinută poate fi folosită, de asemenea, pentru a decide dacă este necesară o antibioprofilaxie, izolarea pacienţilor şi alte măsuri de sănătate publică.

Măsurarea nivelului glucozei în LCR este utilă pentru diagnosticul de meningită bacteriană. O concentraţie a glucozei < 40 mg % este considerată mică şi este găsită la 50–70% din cazuri. În multe cazuri ea poate fi chiar nedozabilă. Nivelul glucozei din LCR depinde de nivelul acesteia din ser, o măsură mai fiabilă a hipoglicorahiei (scăderea glucozei în LCR) fiind raportul dintre concentraţiile glucozei în LCR şi ser. Un raport sub 0,31 din glucoza serică indică o hipoglicorahie. Câteva alte situaţii patologice pot duce la scăderea concentraţiei glucozei în LCR. Acestea sunt: tuberculoza, sifilisul, meningita parazitară, fungică sau urliană, encefalita herpetică, meningita carcinomatoasă, sarcoidoza meningeală, hemoragii subarahnoidiene, hipoglicemia severă sistemică şi foarte rare cazuri de vasculite ale sistemului nervos central.

Un nivel crescut al proteinelor în LCR este frecvent prezent, dar nespecific. Similar, măsurarea lactatului în LCR este utilă, dar nespecifică pentru meningite. Testele pentru antigenele bacteriene pot fi utile în detectarea prezenţei capsulei bacteriene antigenice polizaharidice a pneumococilor, meningococilor, *Haemophilus influenzae* şi streptococilor din grupul B. Aceste teste ating o sensibilitate şi o specificitate de peste 90% în detectarea unor cauze specifice de meningită bacteriană. Detectarea lipopolizaharidelor prin testul Limulus este sugerată de anumiţi autori.

Interpretarea rezultatelor examenului LCR depinde de tabloul clinic şi de evoluţia bolii. Meningita acută virală este cel mai comun diagnostic diferenţial al meningitei bacteriene. LCR în meningita virală tipică conţine cu preponderenţă limfocite <1000/µl şi un nivel normal al glucozei. Din fericire, cei mai mulţi pacienţi cu meningită bacteriană prezintă o combinaţie a semnelor clinice şi ale LCR suficientă pentru diagnostic. Totuşi, în multe cazuri este imposibilă diferenţierea dintre o meningită aseptică, o meningită cronică, o meningită bacteriană parţial tratată şi o meningită acută bacteriană la debut. În aceste condiţii este necesară iniţierea unei terapii antibiotice empirice. În funcţie de tabloul clinic al pacientului, poate fi necesară repetarea puncţiei lombare care poate pune diagnosticul (de exemplu în meningita cronică). Totuşi, este importantă şi aprecierea modificărilor secundare ale LCR din meningita bacteriană cum sunt pleiocitoza cu neutrofilie, scăderea nivelului glucozei şi creşterea nivelului proteinelor, care pot persista pentru o săptămână sau chiar mai mult, dar trebuie să apară apoi o evoluţie favorabilă progresivă cu tratamentul adecvat. Pleiocitoza şi hipoglicorahia tipică meningitei acute bacteriene persistă mai multe zile după începerea tratamentului şi este posibilă, astfel, diagnosticarea meningitei parţial tratate, în ciuda culturilor şi coloraţiilor negative.

Alte teste

Hemoculturile ar trebui obţinute la toţi pacienţii suspectaţi de meningită. Examenele radiologice ale sistemului nervos central pot fi de ajutor. CT poate arăta dacă există un şunt obstruat sau nu, o fractură de bază de craniu, focare septice parameningeale (sinuzită, abces spinal epidural, abces cerebral).

Diagnosticul diferenţial

Iritaţia meningeală este observată în multe afecţiuni febrile, în special la copii. Infecţiile locale ale nasofaringelui, ale lanţului ganglionar cervical, ale coloanei vertebrale şi ale musculaturii vertebrale pot produce redoarea cefei. Tetanosul poate fi uşor confundat cu meningita dacă persistă rigiditatea şi dacă spasmele musculare recurente nu apar. În toate aceste condiţii, LCR este normal. Hemoragia subarahnoidiană poate determina cefalee bruscă, redoarea cefei, alterarea stării de conştienţă, iar cu evoluţie mai puţin dramatică simptomele pot fi remarcate şi în tumorile intracraniene. Meningitele tuberculoase şi criptococice şi alte meningite fungice evoluează, de obicei, mai insidios decât meningita acută bacteriană. Ele pot fi diferenţiate prin examenul LCR. Criptococii şi amoebele vii pot fi confundate cu limfocitele din LCR, dar examenul cu tuş de India arată capsulele de criptococi şi mişcările caracteristice ale amoebelor. Meningita aseptică cuprinde un număr larg de afecţiuni, multe dintre ele sunt determinate de virusuri şi prezintă semne de iritaţie meningeală şi modificări ale LCR. Tot aici intră şi meningita bacteriană parţial tratată şi meningita chimică rezultată din introducerea unor substanţe iritante în spaţiul subarahnoidian (substanţe de contrast,

agenţi antimicrobieni şi contaminări în cursul puncţiei lombare sau anesteziei rahidiene). Concentraţia glucozei în LCR poate fi foarte joasă. Evacuarea unui tuberculom poate produce o reacţie meningeală sterilă, iar evacuarea conţinutului unui craniofaringiom sau a unui chist epidermoid în spaţiul subarahnoidian poate determina, de asemenea, o meningită chimică. Encefalopatia saturnină poate prezenta meningism, pleiocitoză cu limfocitoză şi proteinorahie crescută.

Meningita purulentă recurentă

Această entitate sugerează de obicei prezenţa unui defect cu acces în spaţiul subarahnoidian, congenital sau posttraumatic, precum spina bifida oculta sau o fractură a bazei craniului. Fistula LCR poate apărea în 50% din cazurile de meningită recurentă posttraumatică. Traumatismul cranian poate să fi avut loc cu mulţi ani în urmă, iar legătura cu spaţiul subarahnoidian poate fi clinic inaparentă. *Streptococcus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae* sunt agenţii etiologici preponderenţi în cazurile comunitare. Bacilii Gram-negativi aerobi sau *Staphylococcus aureus* sunt cauzele principale în cazurile nosocomiale.

Mai rar, meningita recurentă poate fi determinată de episoadele de sepsis parameningeale (de exemplu sinuzită sau mastoidită) sau de un deficit al complementului. Deficienţa în numărul componentelor complementului a fost pusă în evidenţă la unii pacienţi cu meningită recurentă. Meningita produsă de *Neisseria meningitidis* din diferite serogrupuri este prezentarea uzuală în asemenea cazuri.

Meningita Mollaret (meningita recurentă aseptică benignă sau meningita recurentă limfocitară benignă) este de menţionat aici, deoarece este un diagnostic diferenţial important al meningitelor bacteriene recurente. Este o condiţie patologică sporadică care apare între 5 şi 60 de ani. Simptomele sunt tipice pentru meningita acută: stare generală alterată, febră, vărsături, redoare de ceafă, convulsii şi comă. Este complet remisibilă spontan, de obicei în câteva zile, apoi urmează un interval liber de zile până la ani. Aproximativ 50% dintre pacienţi prezintă şi alte tulburări neurologice precum halucinaţii, diplopie, paralizii de nervi cranieni, sindrom piramidal. Pleiocitoza este mai mică de 3000 de celule /µl, cu predominenţa limfocitelor, monocitelor şi a unor celule endoteliale mari (Mollaret), dar ocazional predomină neutrofilele. Proteinorahia este crescută, cu creşterea imunoglobulinelor. Glicorahia poate fi scăzută. Recent s-a pus în evidenţă în aceste cazuri prezenţa virusului Herpes simplex tip 1 şi 2, utilizându-se reacţia în lanţ a polimerazei LCR. Alte cazuri de meningită recurentă includ sindromul Behçet, sindromul Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidoza, lupusul eritematos sistemic şi meningite virale nediagnosticate (de exemplu cele date de virusul encefalomiocarditic).

Tratament

Meningita bacteriană evoluează rapid şi are o mortalitate crescută. Tratamentul antibiotic trebuie de aceea început cît mai curând posibil după suspiciunea clinică a meningitei. Acest lucru are o importanţă vitală în meningita meningococică/septicemie. Dacă această entitate clinică este suspicionată de către practician (în Anglia primul medic care vede pacientul este generalistul), este obligatoriu să se înceapă fără întârziere tratamentul cu benzilpenicilină (intravenos sau intramuscular IV/IM), cefotaximă (IV/IM) sau cloramfenicol (IV), preferabil după recoltarea unei hemoculturi (tabelelul 15.4). Aceste medicamente trebuie administrate chiar de la camera de gardă. Antigenul poate fi căutat în LCR mai târziu în spital. Pacienţii fără edem papilar sau semne neurologice de focar care să sugereze un proces înlocuitor de spaţiu şi fără alte contraindicaţii (vezi mai sus) trebuie puncţionaţi imediat pentru recoltarea LCR. Tratamentul antibiotic trebuie apoi continuat, bazându-ne pe semnele clinice înainte de a avea rezultatul examenului LCR.

Tabelul 15.4. **Tratamentul recomandat imediat în cazul suspiciunii de meningită meningococică /septicemie**

Antibiotic	Calea de administrare	Adulţi şi copii de 10 ani sau peste	Copii 1–9 ani	Sugari < 12 luni
Benzilpenicilină	IV/IM	1,2 g	600 mg	300 mg
Cefotaximă	IV/IM	1,0 g	500 mg	250 mg
Cloramfenicol	IV	1,0 g	500 mg	250 mg

Tratamentul antimicrobian

Succesul tratamentului antimicrobian în meningită (tabelele 15.5 şi 15.6) depinde de agenţii care trec bariera hematoencefalică şi de capacitatea medicamentelor de a atinge o concentraţie în LCR mai mare de 10 ori decât nivelul minim bactericid (nivel care asigură sterilizarea spaţiului subarahnoidian). Înainte de izolarea agentului etiologic, tratamentul empiric poate fi eficient; de aceea se începe încă de la stabilirea diagnosticului de meningită. O dată ce agentul patogen a fost izolat, tratamentul specific poate fi iniţiat conform antibiogramei.

Tratamentul empiric (tabelul 15.5) depinde de circumstanţele clinice ale cazului, de caracteristicile agentului etiologic şi de susceptibilitatea sa la antibiotice. Meningita neonatală este cauzată de streptococi din grupul B, *E.coli* şi *Listeria monocytogenes*. De aceea, tratamentul iniţial cuprinde aminoglicozide şi penicilină sau ampicilină; ca alternativă poate fi folosită o cefalosporină de generaţia a 3-a şi penicilină sau ampicilină.

În comunitate, copiii prezintă un risc crescut de meningită cu *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* şi rar, la copiii vaccinaţi cu Hib, cu *Haemophilus influenzae*. Următoarele trei scheme de tratament sunt acceptate: ceftriaxonă, cefotaximă sau cloramfenicol plus ampicilina. Meningita spontană la adult este de obicei cauzată de *Streptococcus pneumoniae* sau *Neisseria meningitidis*; totuşi, la pacienţii în vârstă (>50 de ani) şi la cei imunosupresaţi cronic, există un risc crescut de *Listeria monocytogenes* sau de infecţii cauzate de Enterobacteriaceae (de exemplu, *E. coli)*. Astfel, la adulţii tineri, penicilina (2,4 g i.v./4 ore) poate fi folosită singură; ca alternativă se mai poate folosi cefotaxima sau ceftriaxona; în schimb, la vârstnici şi imunosupresaţi, se poate folosi penicilina sau ampicilina singure, ori în combinaţie cu cefotaxima sau ceftriaxona. În toate grupele de vârstă, pacienţii care au tablou clinic de meningococemie trebuie imediat să primească penicilină (de exemplu, 2,4 g sau 4 milioane de unităţi) parenteral. Meningita cu *Streptococcus suis* poate fi tratată cu penicilină, iar în cazurile rare, rezistente la penicilină, cu ampicilină.

Meningita posttraumatică comunitară este cauzată în special de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* şi alte microorganisme. Pot fi administrate cefotaximă (2 g i.v./6 ore), ceftriaxonă (2 g i.v./zi) sau cloramfenicol (1 g/6 ore) plus ampicilină (2–3 g i.v./6 ore). Meningita posttraumatică nosocomială este frecvent cauzată de germeni de spital multirezistenţi cum sunt *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* şi *Staphylococcus aureus*. În funcţie de sensibilitatea germenului, pot fi alese ceftazidima (2 g i.v./8 ore), cefotaxima sau ceftriaxona. Ceftazidima se preferă în infecţiile cu *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabelul 15.5. **Tratamentul empiric al meningitelor**[a]

Tipul	Medicamentul	Doza	Durata
Meningita nou-născutului	Ampicilină plus aminoglicozide (gentamicină) sau cefotaximă	Depinde de vârstă	Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
Meningite spontane			
– la copil	Cefotaximă	200 mg/kgc/zi la 6 ore i.v.	Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
	Cloramfenicol	100 mg/kgc/zi la 4 ore i.v.	
	plus		
	Penicilină	200 mg/kgc/zi la 4 ore i.v.	
	sau		
	Ampicilină	200 mg/kgc/zi la 4 ore i.v.	
	Ceftriaxonă	100 mg/kgc/zi o dată/zi i.v.	
– la adult	Probabilitatea de microorganisme cu rezistență la penicilină sau de *Staph. aureus* este puțin probabilă		Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
	Penicilină	2,4 g i.v. la → 4 ore	
	Probabilitatea de bacterii rezistente la cloramfenicol sau de *Staph. aureus* este puțin probabilă		
	Cloramfenicol	1 g i.v. la → 6 ore	
	Posibilitate de organisme rezistente la penicilină >5 % sau *Staphylococcus aureus* probabilă		
	Cefotaximă	2 g i.v. la → 4 ore	
	sau		
	Ceftriaxonă	2 g i.v. la → 12 ore	
	Mare probabilitate de pneumococi rezistenți la penicilină	(CMI> 1 mg/ml)	
	Vancomicină	1 g i.v. la → 12 ore (măsurarea nivelurilor serice)	
	Imunosupresați, gravide sau vârste >65 de ani		
	Ampicilină	2 g i.v. la → 4 ore	Până la izolarea microorganismului SAU 3 săptămâni
	plus		
	cefotaximă	2 g i.v. la → 4 ore	
	sau		
	ceftriaxonă	2 g i.v. la → 12 ore⁺	
Meningite posttraumatice			
– comunitare	Tratamentul este ca și în meningita spontană a adultului		Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
– nosocomiale	Probabilitate mare de *Pseudomonas*	*spp*	Până la izolarea microorganismului SAU 3 săptămâni
	Ceftazidima	2 f. i.v. la → 8 ore	
	Probabilitate mică de *Pseudomonas*	*spp* .	
	Cefotaximă	2 g i.v. la → 4 ore	
	sau		
	Ceftriaxonă	2 g i.v. la → 12 ore⁺	
Meningita asociată șuntului LCR			
– cu debut insidios	Vancomicină	1 g i.v. la → 12 ore și 5–10 g intratecal 48–72 ore	Până la izolarea microorganismului SAU 2 săptămâni
– cu debut acut	Tratată ca o meningită posttraumatică nosocomială		

[a] Tratamentul empiric trebuie început imediat ce diagnosticul a fost pus, și în acest tabel nu sunt date rezultate ale colorațiilor Gram sau teste de antigene. Hemoculturile se recoltează de obicei înainte de administrarea antibioticului. Dacă examenul LCR nu a fost realizat, trebuie făcut cât mai rapid posibil după începerea terapiei.
i.v. - administrare intravenoasă
⁺ O dată ce pacientul devine stabil și starea generală se ameliorează, se pot administra 2 g i.v. o dată pe zi.

Meningita asociată cu șuntul LCR este cauzată de un număr mare de microorganisme, inclusiv stafilococi rezistenți la meticilină (cei mai mulți stafilococi coagulazonegativi) și bacili aerobi multirezistenți. Cazurile cu șunt și debut insidios sunt cauzate probabil de germeni cu patogenitate scăzută, iar tratamentul empiric este mai puțin urgent de introdus. Totuși, când tratamentul antibiotic este administrat, vancomicina este introdusă intravenos (1 g i.v./12 ore) și intrarahidian prin șunt iar concentrația ei trebuie măsurată. În cazurile cu debut acut poate fi administrată o cefalosporină de generația a 3-a precum cefotaxima, ceftazidimă (care are activitate antipiocianică) sau ceftriaxonă plus vancomicină intravenos și pe șunt. Șuntul infectat sau alt drenaj trebuie eliminat în cele mai multe cazuri.

O dată ce agentul etiologic a fost izolat și antibiograma este efectuată tratamentul empiric trebuie modificat (tabelul 15.6). Durata optimă a tratamentului nu a fost foarte riguros determinată; totuși tratamentul este în exces față de minimul necesar vindecării.

Tabelul 15.6. **Tratamentul specific al meningitei**

Tipul	Medicamentul	Doza		Durata
Pneumococică (alegerea depinde de antibiogramă)	Penicilină	2,4 g i.v.	4 ore	
	sau			
	cloramfenicol	1 g i.v.	6 ore	
	sau			
	ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore	2 săptămâni
	sau			
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore	
	sau			
	vancomicină	1 g i.v.	12 ore	
Meningococică	Penicilină	1,4 g i.v.	4 ore	
	sau			
	cloramfenicol	1 g i.v.	6 ore	7 zile
	sau			
	ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore	
	sau			
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore	
Haemophylus influenzae	Cloramfenicol	1 g i.v.	6 ore	
	sau			
	ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore	14 zile
	sau			
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore	
Bacili Gram-negativi (*Escheria coli*)	Ceftriaxonă	2 g i.v.	12 ore	
	sau			3–4 săptămâni
	cefotaximă	2 g i.v.	4 ore	
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidimă	2 f i.v.	8 ore	3–4 săptămâni
Listeria monocytogenes	Ampicilină	2 g i.v.	4 ore	3 săptămâni
	plus			
	gentamicină	1 mg/kg i.v.	3 ore	2 săptămâni
	sau			
	trimetoprim/			
	sulfametoxazol*	5 mg/kg trimetropim i.v.	12 ore	3 săptămâni
Staphylococcus aureus	Flucloxacilin	2 mg i.v.	4 ore	
	sau			4 săptămâni
	naficilină	2 mg i.v.	4 ore	

* Trimetoprim/ sulfametoxazol este alcătuit dintr-o rație fixă cuprinzând o parte trimetoprim și 5 părți sulfametoxazol.

Măsuri generale și tratamentul complicațiilor

Măsuri generale

La pacienții conștienți, cefaleea severă necesită tratament cu opiacee iar febra asociată necesită tratament antipiretic sau răcire a organismului cu burete umed sau ventilatoare. Mulți pacienți sunt inconștienți și trebuie îngijiți corespunzător. Căile respiratorii trebuie menținute libere sau au nevoie de intubație pentru eliberarea lor și menținerea ventilației. Este necesară montarea unei sonde urinare.

Septicemia asociată la pacienții cu meningită poate determina șoc septicemic. Acești pacienți necesită monitorizarea atentă și tratarea șocului. Este necesară o administrare combinată de fluide pentru a expanda volumul sanguin, vasopresoare și substanțe inotrop pozitive. Insuficiența multisistemică poate necesita suport medical intensiv, inclusiv ventilație artificială și dializă.

Tratamentul complicațiilor

Hipertensiunea intracraniană este o complicație importantă a meningitei bacteriene. Clinic, debutul ei poate fi sugerat prin alterarea stării de conștiență, inegalitate pupilară sau midriază, paralizii ale nervilor cranieni, bradicardie și hipertensiune. Pot fi luate măsuri variate pentru a scădea tensiunea intracraniană, printre care ridicarea capului la 30° față de corp, administrarea de manitol și intubație cu ventilație mecanică. Aceste măsuri se folosesc pentru a menține o presiune de perfuzie intracraniană, măsurată prin monitorizare intraarterială sau intracraniană. Efectul acestor măsuri pe evoluția pacientului cu hipertensiune intracraniană nu a fost evaluat sistematic. Rolul corticosteroizilor în scăderea presiunii intracraniene rămâne incert, dar se acceptă utilizarea lor mai ales pentru reducerea sechelelor meningitei, efect demonstrat printr-un mare număr de studii.

Cel mai pronunțat dintre acestea este scăderea surdității la copiii infectați cu *Haemophilus influenzae* și tratați cu cefuroximă (o cefalosporină cu efect mai scăzut decât cefotaxima sau ceftriaxona). În trei studii recente asupra meningitei bacteriene la copii (în special cu *Haemophilus influenzae*), tratați cu ceftriaxonă, dexametazonă (0,4 mg/kc/12 ore timp de două zile administrată cu 10 minute înaintea antibioticului) a redus incidența sechelelor neurologice și auditive. Studiile de la Cairo sugerează că dexametazona reduce semnificativ mortalitatea și incidența sechelelor permanente la adulții cu meningită pneumococică.

Epilepsia apare la mai mult de 40% dintre pacienții cu meningită și crizele subclinice trebuie considerate la pacienții cu comă persistentă. Profilaxia cu anticonvulsivante poate fi considerată utilă la pacienții cu meningită pneumococică. Controlul rapid al crizelor convulsive poate fi obținut prin

administrarea intravenoasă de diazepam sau lorazepam. Fenitoinul poate fi utilizat în tratamentul de lungă durată. Cazurile severe pot să nu răspundă la tratamentul medicamentos și în acest caz se execută intubarea pacientului și administrarea de doze mari de fenobarbital.

Mulți pacienți cu meningită au hiponatremie ca rezultat al secreției inadecvate de hormon antidiuretic, ceea ce determină în aceste cazuri restricție în aportul de fluide. Pot apărea complicații precum tromboza venelor cerebrale și a sinusurilor cavernoase, dar acestea sunt dificil de diagnosticat. Anticoagulantele și fibrinoliticele pot fi utile în cazul acestor pacienți pentru îmbunătățirea prognosticului (vezi cap.6).

Prognosticul și sechelele

În Europa și America de Nord, media mortalității prin meningită cu *Neisseria meningitidis* este de aproximativ 7–14%; pentru *Haemophilus influenzae* 3–10%; *Streptococcus pneummiae* 15–60% și pentru streptococii din grupul B și *Listeria monocytogenes* peste 20%. Mortalitatea este mai ridicată la copii și bătrâni, sau la pacienții tarați de alte afecțiuni. Studiile din Zaria, Nigeria, au demonstrat că mortalitatea în meningita cu pneumococ a fost de 32 % la pacienții conștienți, de 40 % la cei confuzi, de 54 % la cei somnolenți și de 94 % la cei comatoși.

Sechelele neurologice permanente includ retardare mentală, surditate, paralizii de nervi cranieni și hidrocefalie. Incidența surdității senzorineurale după meningită este cuprinsă între 5 și 40%. Un număr mare de pacienți recuperează în câteva luni. *Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae* sunt principalele cauze ale surdității. Surditatea permanentă apare în peste 50% dintre cazurile de meningită cu *Streptococcus suis*. Aceasta este bilaterală, completă și asociată cu leziuni vestibulare. *Haemophilus influenzae* apare ca o cauză majoră pentru retardarea mentală în S.U.A. Această complicație este regăsită la 30–50% dintre pacienții care au suferit o meningită cu *Haemophilus influenzae*.

Profilaxie

Vaccinare

Vaccinurile pentru cele trei tipuri majore de meningită sunt disponibile astăzi. Vaccinul pentru *Haemophilus influenzae* capsular tip B este larg utilizat și reduce dramatic incidența meningitei cu *Haemophilus influenzae* tip B. În Finlanda acest vaccin a eliminat aproape complet această afecțiune. Vaccinul capsular polizaharidic împotriva infecției cu *Neisseria meningitidis* (serogrupurile A, C, Y și W35) și cel împotriva lui *Streptococcus pneumoniae* (23) sunt mai puțin eficiente decât vaccinul Hib, în special la copiii sub 2 ani. Nu există nici un vaccin eficient împotriva *Neisseria meningitidis* serogrupul B. Vaccinarea grupelor adulților cu risc crescut cum sunt cei care lucrează cu publicul, militarii, minerii, a fost foarte eficientă în prevenirea meningitei meningococice produse de serogrupurile A și C. Vaccinarea în masă a populației (de exemplu cu vaccin Hib) cu vaccinuri antimeningococice sau antipneumococice nu este necesară și nici eficientă. Totuși, îmbunătățirea tipurilor de vaccin contra pneumococului și meningococului determină vaccinarea activă a grupelor de vârstă cu risc crescut, copii între 6 luni și 4 ani, cu o eficiență economică bună.

Chimioprofilaxia

Rata apariției meningitei este crescută în cazul contactului direct cu meningita meningococică (peste 1000 de ori) sau cu *Haemophilus influenzae* tip B (de 500 de ori la copiii sub 4 ani) decât în restul populației. Administrarea de rifampicină sau ciprofloxacină elimină posibilitatea de purtător sănătos și riscul de meningită secundară. Efectul preventiv major al chimioprofilaxiei cu sulfadiazină a fost arătat pe larg în cazul meningitei meningococice printre militari, deși recent au apărut frecvent tulpini rezistente la sulfonamide. Rifampicina și ciprofloxacina sunt considerate cu efect similar. Contacților adulți cu meningită meningocociocă li se administrează rifampicină 300 mg de două ori pe zi pentru două zile, sau o singură doză de ciprofloxacină 750 mg oral (ciprofloxacina încă este evitată la copii, dar este acceptată astăzi ca profilaxie). Contacții cu *Haemophilus influenzae* tip B (inclusiv adulții) primesc rifampicină pentru 4 zile, iar vaccinul Hib este administrat copiilor sub 4 ani. Totuși, în unele țări, vaccinarea cu Hib a fost implementată, iar chimioprofilaxia este revizuită. Medicii, asistentele și lucrătorii medicali nu necesită chimioprofilaxie decât dacă au efectuat o resuscitare gură la gură.

Deși se administrează antibioterapie profilactică în fracturile de bază de craniu cu fistulă LCR, aceasta nu are un beneficiu evident. Închiderea chirurgicală a fistulei LCR este singura măsură de prevenție efectivă în aceste cazuri. Totuși, de când multe fistule acute se vindecă spontan, intervențiile chirurgicale sunt necesare doar în fracturile largi sau în cazurile de meningită recurentă.

Profilaxia în cazul meningitei asociate șuntului LCR ține de controlul riguros al șuntului. Drenajul lombar și ventricular ar trebui schimbat cât mai des posibil. Inserția șuntului trebuie efectuată în condiții de asepsie tehnică iar profilaxia antibiotică reduce, de asemenea, riscul infecției șuntului.

Meningita tuberculoasă

Epidemiologie

Meningita tuberculoasă a fost o cauză majoră de deces în țările în curs de dezvoltare. *Mycobacterium tuberculosis* forma umană este agentul etiologic în majoritatea cazurilor. În țările din Vest, incidența meningitei tuberculoase a scăzut în paralel cu cea a tuberculozei. De exemplu, în 1940 au fost 2000 cazuri/an în Anglia și Țara Galilor, numărând 10–20% din cazurile de meningită; dar după anii 1970 acest procent a scăzut sub 4%.

În Marea Britanie, imigranții din Pakistan, India, Africa și Indiile de Vest sunt mai susceptibili la contractarea acestei boli. Cele mai multe cazuri de meningită tuberculoasă sunt la copii, dar primoinfecția poate fi contactată și mai târziu, iar în ultimii ani un număr mare de pacienți cu meningită tuberculoasă au fost adulți. Boala nu este frecventă, dar este severă în cazul femeilor gravide.

Recent, există o creștere a incidenței tuberculozei în multe țări din lume și aceasta este legată de epidemia de infecție cu HIV. Pacienții infectați cu HIV, care fac tuberculoză, prezintă un risc crescut de reacție meningeală. În unele zone de tuberculoză endemică, meningita tuberculoasă este o complicație importantă a pacienților infectați cu HIV.

Patogeneză

În creier, meninge și mai puțin frecvent în oasele craniului și în vertebrele din apropierea meningelor spinale se dezvoltă mici tuberculi cazeoși. Aceștia provin prin diseminare hematogenă de la infecția primară sau dintr-o zonă cu infecție cronică. Mulți pacienți dezvoltă o tuberculoză miliară în stadiul de diseminare hematogenă. Infecția meningelui rezultă prin ruptura micro-tuberculilor cu descărcare de tuberculină și micobacterii în spațiul subarahnoidian. La pacienții sensibilizați (pozitivi la IDR la PPD), acest proces este marcat de un

episod febril şi iritaţie meningeală, datorită reacţiei intratecale la tuberculină. Inflamaţia subacută, în special la nivelul meningelui bazal, produce ulterior paralizii ale nervilor cranieni, arterită cerebrală ce va determina infarcte cerebrale, împiedicarea absorbţiei de LCR sau obstruarea circulaţiei sale cauzând hidrocefalie, iar la nivelul măduvei spinării o arahnoidită spinală ce determină radiculite multiple sau mielopatie.

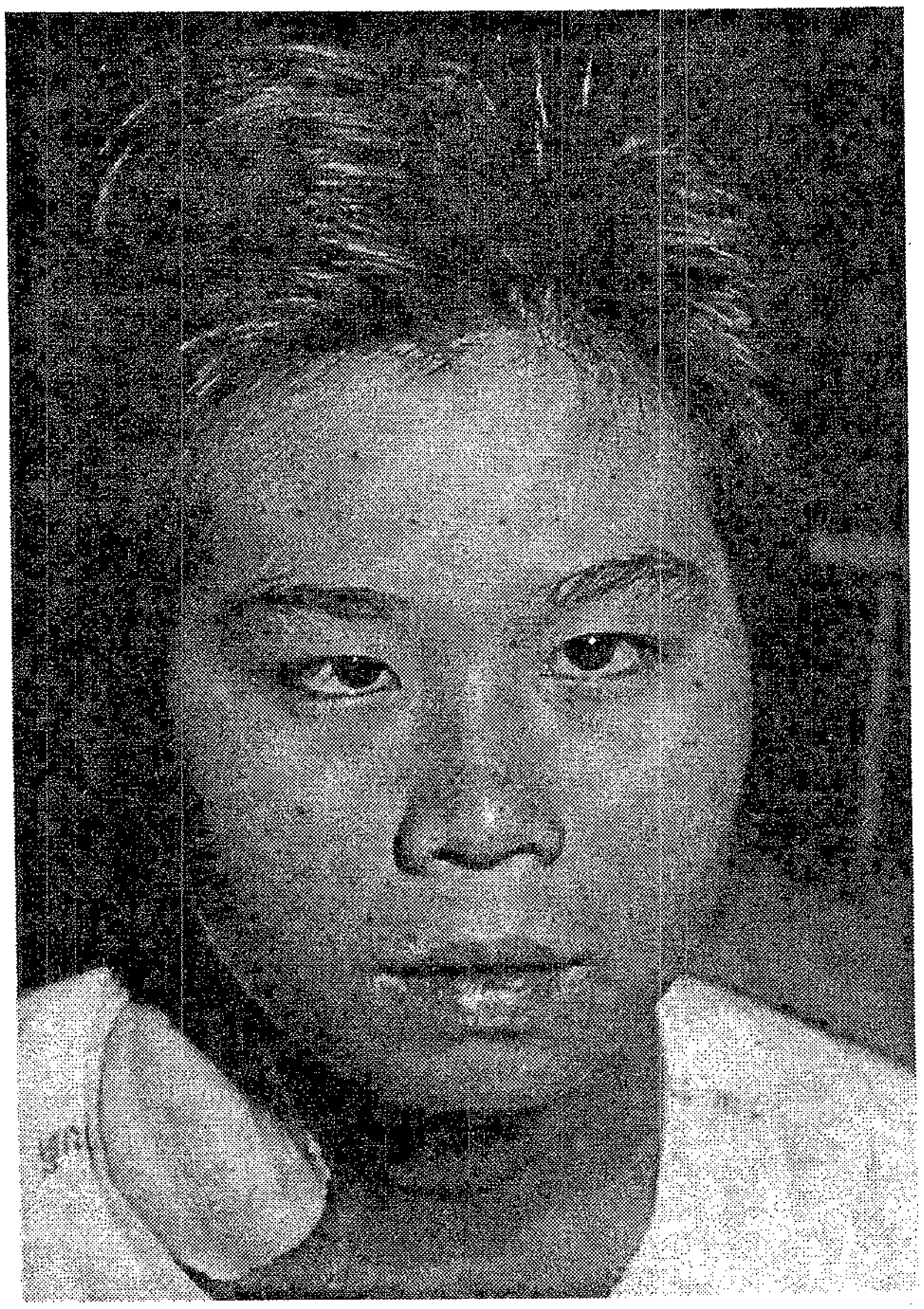


Fig. 15.9. Paralizie de pereche a VI-a la o fată tailandeză cu meningită tuberculoasă. Biopsia din ganglionii cervicali a fost pozitivă pentru bacilii acidoalcoolorezistenţi. (Copyright Prida Phuapradit).

Anatomie patolologică

Tuberculii miliari meningeali pot fi găsiţi pe suprafaţa creierului la cei mai mulţi pacienţi cu miliară tuberculoasă. Aceşti tuberculi se pot uni în plăci cazeoase şi se găsesc la nivelul sulcusurilor cerebrale cum ar fi scizura sylviană. Creierul pacienţilor decedaţi cu meningită tuberculoasă prezintă de obicei edem marcat, înconjurat de o masă groasă cenuşie de exsudat ce umple cisternele bazale. La nivelul sistemului ventricular există un proces de ependimită cu un exsudat similar în jurul plexurilor coroide. Exsudatul conţine limfocite, plasmocite, celule gigante, focare de cazeum, dar micobacteriile sunt rare. La nivelul bazei creierului, nervii cranieni şi arterele carotide interne şi ramurile lor sunt prinse şi afectate de acest exsudat. Arterele sunt obliterate prin endarterită, producându-se infarcte cerebrale la nivelul suprafeţei creierului, capsulei interne, ganglionilor bazali şi trunchiului cerebral. Există dilatare şi flebită a venelor meningeale. Exsudatul inflamator şi procesul de arterită sunt reacţii de hipersensibilitate întârziată la tuberculina din micobacterii. Hidrocefalia de diferite grade poate apărea în multe cazuri. De obicei, hidrocefalia este comunicantă şi este determinată de obstrucţia cisternelor bazale. Mai puţin comun, blocajul găurilor lui Luschka şi Magendie la nivelul ventriculului IV sau al apeductului cauzează hidrocefalie obstructivă. Exsudatul se poate extinde la nivelul măduvei spinării şi produce arahnoidită spinală şi blocaj spinal al LCR.

Simptomatologie

Simptomele meningitei sunt precedate cu 2 până la 8 săptămâni de simptome prodromale necaracteristice tuberculozei. Această fază este caracterizată printr-o stare generală alterată, iritabilitate, insomnie, apatie, anorexie, cefalee, durere abdominală, vărsături şi modificări de comportament, ce pot apărea după un traumatism cerebral, operaţie, rujeolă, gripă, otită medie. Aceste condiţii precipită apariţia infecţiei meningeale. Pacienţii au subfebrilitate dar poate să apară şi hiperpirexie. Când pacienţii dezvoltă semne şi simptome tipice de meningită, boala este deja avansată. Jumătate dintre pacienţi au simptome şi semne de tuberculoză pulmonară sau cu altă localizare. Rar, meningita tuberculoasă se prezintă sub formă dramatică, printr-o encefalopatie acută cu cefalee severă, redoarea cefei, vărsături, crize convulsive care mimează o meningită acută bacteriană, o encefalită virală sau o hemoragie subarahnoidiană.

În stadiul secundar există semnele evidente de iritaţie meningeală (cefalee, vărsături, redoare de ceafă), leziuni ale nervilor cranieni, hidrocefalie şi endarterită cerebrală. Sugarii sunt iritabili, cu opistotonus şi fontanele sub presiune. Leziunile nervilor cranieni observate în 25% din cazuri cuprind una sau mai multe perechi: II. III, IV, VI, VII şi VIII. Pupilele pot fi dilatate, inegale şi areactive, iar mulţi pacienţi prezintă un strabism convergent prin pareză de nervi VI (fig. 15.9). Examenul fundului de ochi relevă edem papilar în 40% din cazuri şi uneori atrofie optică. Tuberculii coroidieni sunt ocazional observaţi (fig. 15.10). Scăderea acuităţii vizuale şi atrofia optică sunt caracteristice arahnoiditei chiasmei optice. Creşterea presiunii intracraniene, o complicaţie comună şi gravă a meningitei tuberculoase, rezultă din obstrucţia LCR în cisternele bazale de către exsudat sau, mai puţin rar, din obstrucţia găurilor de comunicare a ventriculului IV. Hidrocefalia, care însoţeşte frecvent hipertensiunea intracraniană, trebuie suspectată la toţi pacienţii cu meningită tuberculoasă. Intensificarea cefeleei, vărsăturilor şi tulburarea stării de conştienţă sunt mai degrabă rezultatele hidrocefaliei decât ale iritaţiei meningeale. De asemenea, aceştia prezintă foarte des cefalee severă, paralizii de nervi cranieni, semne piramidale la membrele inferioare şi incontinenţă urinară. Dacă pacienţii nu sunt trataţi, ei devin stuporoşi sau comatoşi şi prezintă semne de suferinţă a trunchiului cerebral, cum sunt crizele de rigiditate prin decerebrare, tulburări respiratorii şi tulburări ale reflexelor de trunchi cerebral. În aproximativ 20% din cazuri, pacienţii dezvoltă semne neurologice de focar, precum hemipareza, hemianestezia, afazia şi hemianopsia. Acestea sunt consecinţe ale infarctelor cerebrale cauzate de arterită. Crizele convulsive sunt frecvente la copil şi rare la adult. Circa 10% dintre pacienţi dezvoltă simptome şi semne de arahnoidită spinală (fig. 15.11), care variază de la durere radiculară, deficit motor radicular la nivelul membrelor inferioare şi retenţie urinară până la paralizie cu nivel de sensibilitate. Sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) este frecvent la pacienţii cu meningită tuberculoasă. Aici apare alterarea stării de conştienţă, dar rigiditatea prin decerebrare sau alte semne de suferinţă a trunchiului cerebral nu sunt regăsite. Alte modificări neurologice, mai puţin frecvente, includ oftalmoplegie internucleară, hemicoree sau modificări hipotalamice, ducând la pierderea controlului presiunii arteriale, a temperaturii corpului şi la diabet insipid.

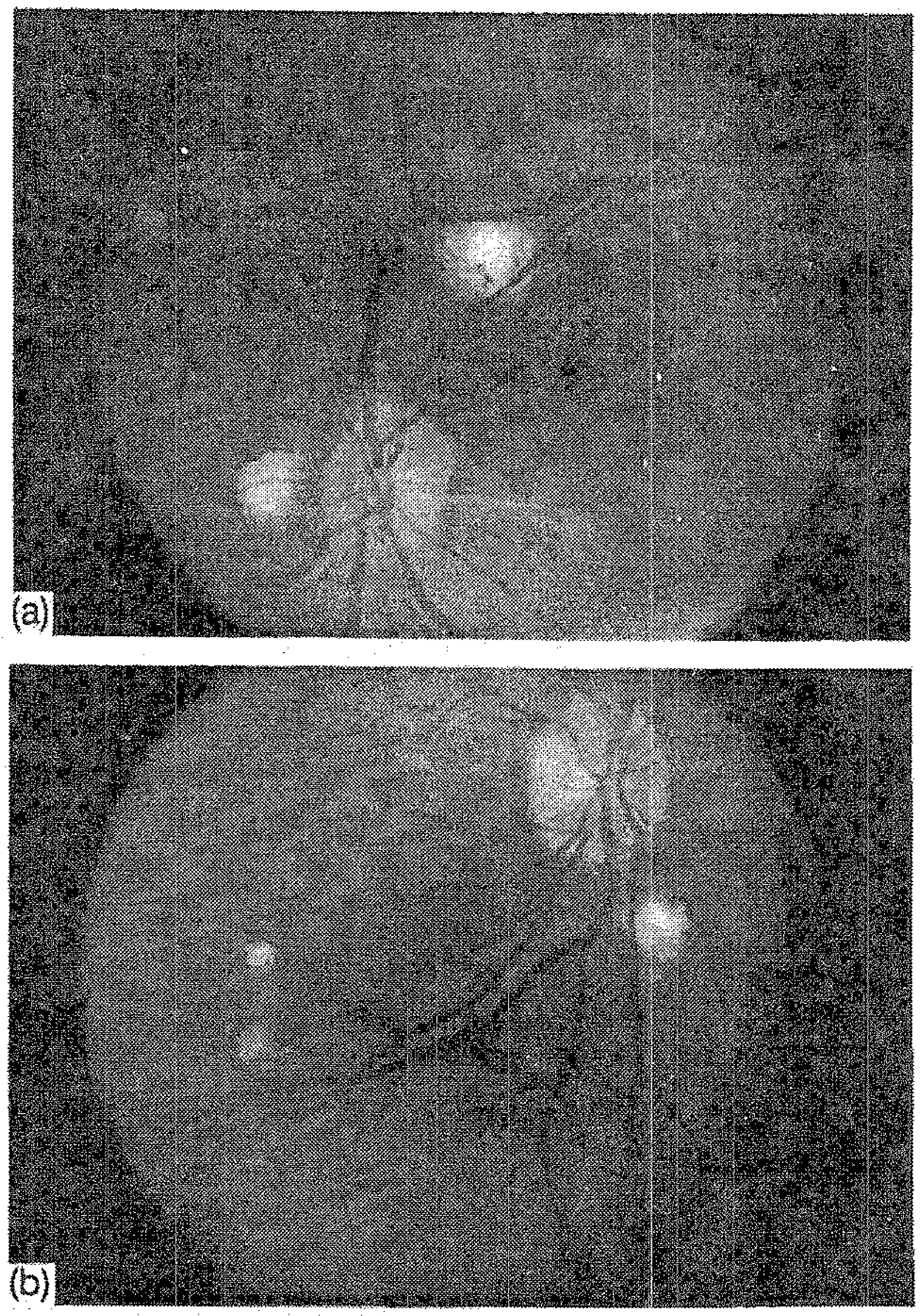


Fig. 15.10. (*a,b*) Coroidită tuberculoasă la o femeie tailandeză de 23 de ani. (Copyright Prida Phuapradit).

Pacienții infectați cu HIV și cu tuberculoză prezintă un risc crescut de a face meningită tuberculoasă comparativ cu pacienții non-HIV cu tuberculoză. Pacienții infectați cu HIV au frecvent limfadenopatie periferică, intratoracică și intraabdominală, dar manifestările clinice ale meningitei tuberculoase sunt nemodificate de infecția HIV.

Diagnosticul pozitiv

Hemograma este, de obicei, normală, dar ocazional este marcată de o leucocitoză, uneori mai mare de 20 000/µl. Examenul LCR este crucial. Puncția lombară nu prezintă același pericol ca în meningita acută și această metodă poate fi folosită chiar ca tratament pentru hipertensiunea intracraniană la pacienții cu meningită tuberculoasă, chiar dacă există edem papilar. Presiunea LCR este crescută în majoritatea cazurilor, dar poate fi și scăzută la cei care dezvoltă o arahnoidită spinală. LCR este clar sau ușor tulbure și poate forma văl după un timp de la recoltare. Mecanismul acestui văl este neclar, dar nu pare a fi produs de concentrații crescute de proteine. La pacienții cu blocaj spinal al LCR, acesta poate fi xantocrom, cu o concentrație mare de proteine și poate precipita foarte repede (sindromul Froin). Numărul de celule poate fi între 10 și 1000/µl. La început, limfocitele și neutrofilele sunt prezente în proporție egală; mai târziu, primele pot ajunge până la 70% din totalul celulelor. În 90% din cazuri, celulele din LCR numără mai puțin de 500/µl. Rar, celularitatea depășește 1000/µl. Concentrația glucozei din LCR este scăzută în aproximativ 90% din cazuri. Deși nespecifică, această informație poate fi foarte utilă practic pentru a diferenția o meningită tuberculoasă de una virală. Meningita tuberculoasă trebuie suspectată la orice pacient cu meningită limfocitară și glucoză scăzută în LCR. Concentrația proteinelor din LCR este, de obicei, crescută și crește de la normal până la 5 g /l. Un nivel mai mare de 5 g /l sugerează un blocaj spinal. Detectarea bacililor Koch în LCR prin colorații cu acid, auramină sau prin fluorescență poate fi crescută cu 10–20% prin centrifugarea unui volum mai mare de LCR (10–20 ml) și examinarea atentă a sedimentului sub microscop. Repetarea puncției lombare crește șansa găsirii bacililor tuberculoși și permite observarea în dinamică a modificărilor lichidiene. Pleoicitoza cu neutrofilie poate fi observată tranzitor în asociere cu apariția bruscă a cefaleei, creșterea redorii cefei și febră, toate sugerând o meningită bacteriană. Acest fenomen este autolimitat și se consideră a fi rezultatul rupturii unui microtubercul în spațiul subarahnoidian. Culturile pentru micobacterii sunt pozitive în 10–90% din cazuri. Alte produse decât LCR (de exemplu spută, spălătură gastrică la copii, urină etc.) pot fi, de asemenea, însămânțate. Creșterea pe medii de cultură a micobacteriilor necesită două luni, astfel că s-au descoperit metode mai rapide de diagnosticare a meningitei tuberculoase. Testul de segregare cu brom nu este utilizat azi, deoarece nu are specificitate, el apărând pozitiv și în alte tipuri de meningite și chiar în malaria cu determinări cerebrale. Nu este mai de folos în diagnostic decât concentrația glucozei în LCR.

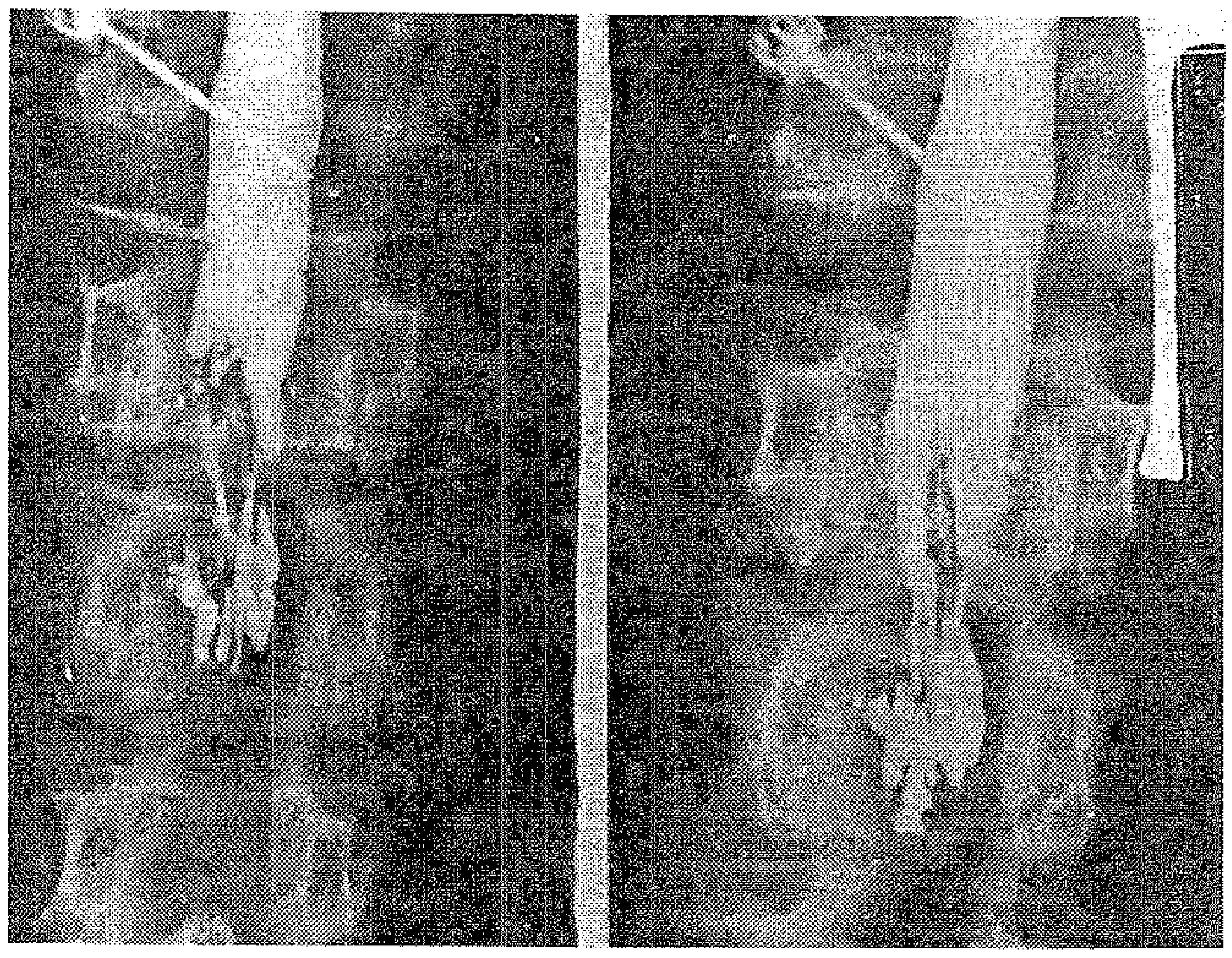


Fig. 15.11. Arahnoidită spinală evidențiată prin mielografie la un pacient tailandez cu meningită tuberculoasă. (Copyright Prida Phuapradit).

Testele pentru detectarea antigenelelor membranare ale bacililor tuberculoși în LCR prin ELISA sau latex sunt dezaprobate astăzi pentru că nu sunt reproductibile și nu au o sensibilitate și o specificitate suficientă pentru uzul clinic. Detectarea acidului tuberculostearic (un lipid prezent în peretele micobacteriei) în LCR prin metoda cromatografică cu gaz și spectroscopie de masă este foarte sensibilă și specifică, dar aparatul este foarte scump și tehnica prea complicată pentru uzul clinic. În prezent, detectarea genomului *Mycobacterium tuberculosis* în LCR prin reacție în lanț a polimerazei (PCR) este specifică, sensibilă și practică în diagnosticul rapid al meningitei tuberculoase. Probele de LCR pot fi folosite pentru PCR chiar dacă sunt ținute la temperatura camerei pentru câteva săptămâni; și în țările în curs de dezvoltare probele de LCR pot fi trimise din zonele rurale în centre care au posibilități de detectare prin PCR. Detectarea altor focare de

tuberculoză la nivelul organismului este foarte utilă. Radiografia pulmonară este normală în 50% din cazuri iar miliara tuberculoasă este observată într-un număr mic de cazuri. Examenul CT este util în detectarea complicațiilor meningitei tuberculoase. Hidrocefalia comunicantă și exsudatele bazale caracteristice ei se pot vizualiza prin CT în 80% din cazuri (fig. 15.12). De asemenea, se pot observa infarcte cerebrale secundare procesului de arterită sau chiar tuberculoame (fig. 15.13).

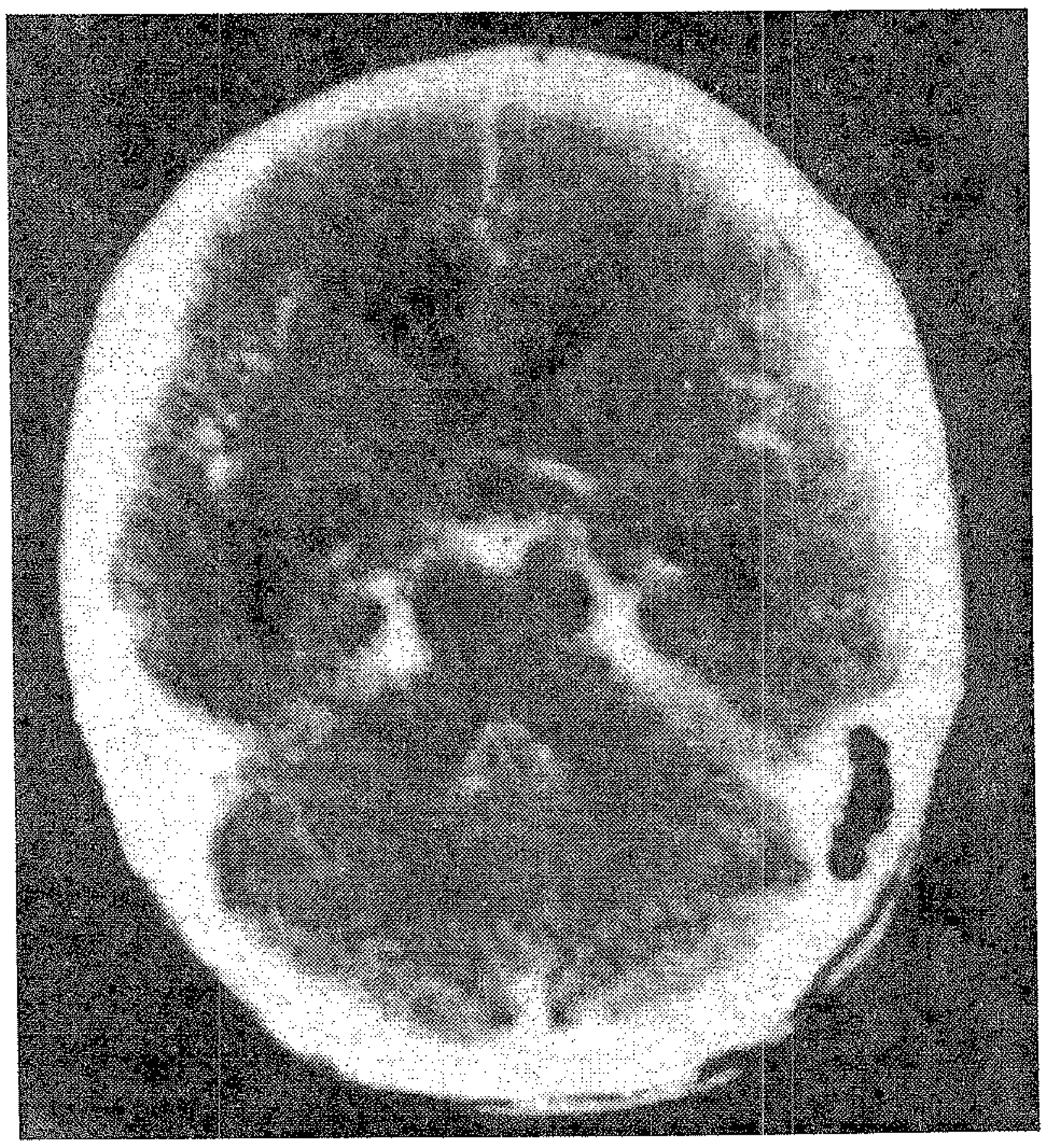


Fig. 15.12. CT craniană cu contrast care arată exsudat bazal gros și hidrocefalie. (Copyright Prida Phuapradit).

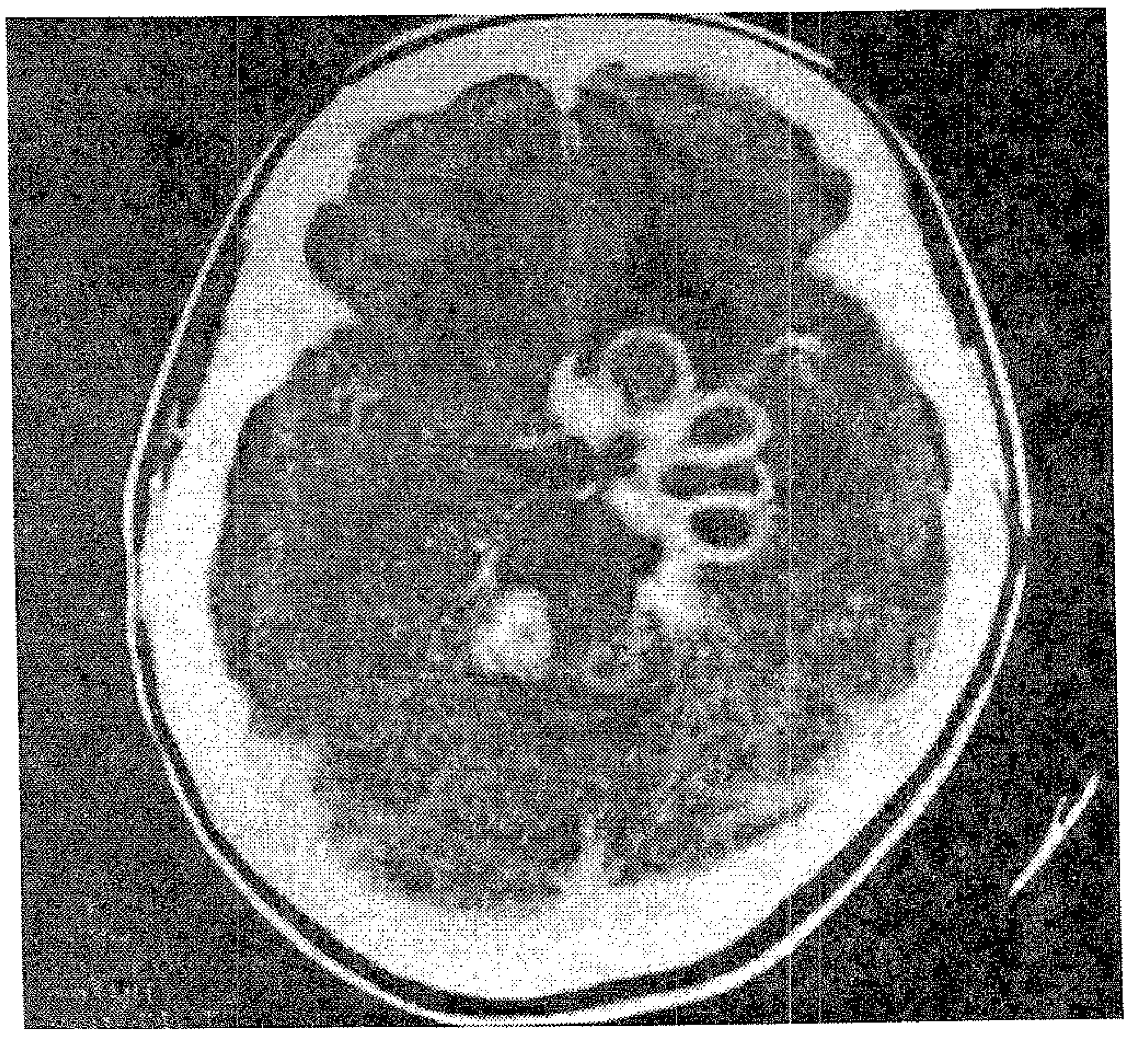


Fig. 15.13. CT scan la un pacient cu meningită tuberculoasă ce arată multiple tuberculoame dezvoltate lângă cisternele bazale. (Copyright Prida Phuapradit).

Imunitatea mediată celular trebuie apreciată. Testul la tuberculină este pozitiv la 50–95% dintre pacienții cu meningită tuberculoasă. Reactivitatea este suprimată în cazul pacienților imunodeprimați. Testele serologice pentru infecția cu HIV și numărul de celule CD4 trebuie determinate, dacă este posibil, la fiecare caz.

Diagnosticul diferențial

Deși un număr mic de cazuri de meningită tuberculoasă prezintă un debut acut, majoritatea au o evoluție subacută sau cronică. Clinic, diagnosticul diferențial trebuie să includă meningita cu criptococ, meningitele subacute sau cronice care includ și meningitele bacteriene parțial tratate, infecțiile parameningeale, infiltrația neoplazică și granulomatoasă a meningelui (de exemplu, carcinoamele, leucemiile, limfoamele, sarcoidoza) și tumorile cerebrale. Meningitele fungice (*Criptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Candida*) se pot prezenta ca o meningită tuberculoasă. Alte condiții patologice care pot crea confuzie în anumite regiuni geografice sunt sifilisul meningovascular, meningita cu toxoplasmă la pacienții imunosupresați cu SIDA, cisticercoza, meningoencefalita amoebică, tripanosomiaza din Africa și mielopatia schistosomială. Diagnosticul diferențial poate fi făcut cu ajutorul examenului LCR incluzând citologia acestuia, preparatele cu tuș de India, teste imunodiagnostice (pentru aglutinarea în latex a criptococului), teste serologice și culturi microbiene.

Tratament

Mortalitatea în meningită tuberculoasă netratată este aproape de 100%. Tratamentul complet trebuie început atunci când diagnosticul este suspectat după semnele clinice și după recoltarea de probe pentru microscopie, culturi și imunodiagnostic. Alegerea medicamentelor tuberculostatice se bazează, în principal, pe proprietățile antibacteriene și farmacocinetice. Izoniazida, pirazinamida, etionamida și cicloserina pătrund ușor în LCR. Penetrația este limitată dar încă suficientă în lunile după debutul meningitei în cazul rifampicinei, etambutolului și streptomicinei. Acidul paraaminosalicilic nu poate fi folosit deoarece nu pătrunde în LCR. Cel puțin două tuberculostatice la care există sensibilitate trebuie utilizate. Totuși, în primele două luni, chimioterapia de atac trebuie să cuprindă trei sau patru medicamente antituberculoase, deoarece modificarea barierei hematoencefalice în stadiul activ al meningitei tuberculoase permite intrarea în LCR a majorității drogurilor antituberculoase în cantitate suficientă pentru distrugerea microorganismelor și oferă șansa eliminării micobacteriilor din LCR după o perioadă scurtă de tratament. Combinația dintre izoniazidă și rifampicină timp de 12 luni, cu pirazinamidă și streptomicină în primele 2 luni, este schema cea mai utilizată. La adulți, doze unice zilnice de 300 mg de izoniazidă, 600 mg de rifampicină și 1500 mg de pirazinamidă permit un nivel adecvat în ser și LCR pentru meningita tuberculoasă. Doze mai mari de tuberculostatice nu sunt necesare și pot determina o incidență crescută a hepatotoxicității. Incidența reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase în meningita tuberculoasă este acceptabilă și similară cu cea din tratamentul tuberculozei pulmonare.

În țările în care rifampicina nu există, se poate utiliza tripla asociere de izoniazidă, pirazinamidă și streptomicină. Meningita tuberculoasă la pacienții cu HIV trebuie tratată la fel, răspunsul și evoluția fiind aceeași. Rezistența izolată la medicamente a

Mycobacterium tuberculosis, care a fost găsită în creștere, pune probleme de tratament atât azi, cât și în viitor. Etionamida, kanamicina sau amikacina și cicloserina pot fi considerate ca fiind în această situație. Descoperirea unor noi antituberculoase eficace este extrem de necesară.

Răspunsul la chimioterapia antituberculoasă este lent, mai ales la pacienții care nu primesc corticosteroizi (a se vedea mai jos). În timpul primelor 2 luni de la începutul tratamentului optim, poate apărea o creștere a febrei, a concentrației proteinelor în LCR și pleiocitoză cu neutrofilie tranzitorie. Totuși, unele semne clinice se îmbunătățesc în primele săptămâni de tratament. Răspunsul clinic cel mai rapid este scăderea în intensitate a cefaleei, ameliorarea stării generale și scăderea presiunii intracraniene. O revenire rapidă la normal a compoziției LCR în câteva zile exclude diagnosticul de meningită tuberculoasă, caz în care tratamentul antituberculos trebuie oprit. De obicei, trebuie să treacă câteva săptămâni până la câteva luni pentru ca celularitatea, glucoza și proteinele din LCR să revină la normal. La unii pacienți o creștere a proteinorahiei poate persista.

Chimioterapia de probă este justificată atunci când există o suspiciune clinică de meningită tuberculoasă, în special când posibilitățile de diagnostic sunt limitate. Tratamentul trebuie continuat până la 12 luni, mai puțin în cazul în care există o remisiune rapidă a stării clinice și a compoziției LCR care ar sugera altă cauză de meningită aseptică. În câteva cazuri severe, la pacienții care prezintă semne clinice de meningită acută bacteriană (de exemplu pleiocitoză cu neutrofilie), dar la care inițial datele de laborator nu sunt de ajutor, este necesară inițierea unui tratament "orb" pentru meningita bacteriană și tuberculoasă simultan. În aceste cazuri, din fericire rare, izoniazida, rifampicina și streptomicina sau etambutolul împreună cu penicilina sau o cefalosporină de generația a treia pot fi administrate.

Tratamentul complicațiilor

Complicațiile meningitei tuberculoase sunt frecvente și unele destul de grave pentru a determina o morbiditate severă și decesul pacienților în ciuda tratamentului activ cu antituberculoase. Creșterea presiunii intracraniene se regăsește la peste 90% dintre pacienți și este frecvent asociată cu hidrocefalie comunicantă, cauzată, de obicei, de arahnoidită bazală. Mai rar este cauzată de edem cerebral difuz, cu diminuarea de volum a ventriculilor laterali. În cazul acestor pacienți, tratamentul conservator cu puncții lombare repetate în combinație cu acetazolamidă, cu sau fără furosemid și corticosteroizi, poate fi încercat. În primele 4–6 săptămâni de tratament, presiunea LCR revine la normal la majoritatea pacienților și edemul transependimal (hipodensitate periventriculară pe CT) scade. Totuși, de obicei, mărimea ventriculilor rămâne nemodificată în primele 4–6 săptămâni de tratament. Această situație este caracteristică hidrocefaliei manifeste. În general, în circa 6 luni, ventriculii revin la normal. Hialuronidaza intratecală poate fi benefică în tratamentul hidrocefaliei comunicante și arahnoiditei spinale. Dacă aceste metode conservatoare sunt depășite, tratamentul chirurgical va fi necesar pentru rezolvarea hidrocefaliei. Pacienții cu hidrocefalie comunicantă și stare generală alterată, cu tulburări ale conștienței, vor trebui să beneficieze rapid de un șunt ventricular extern temporar. Șuntul chirurgical, ca primă intenție de tratament, va trebui rezervat pacienților cu hidrocefalie necomunicantă.

Corticosteroizii pot reduce reacția inflamatorie și organizarea fibrotică a exsudatului de la nivelul creierului și măduvei spinării. Un studiu recent pe un număr mare de cazuri a demonstrat că dexametazona crește supraviețuirea și scade riscul sechelelor la copiii cu meningită tuberculoasă. Corticosteroizii trebuie administrați la pacienții cu hidrocefalie, la cei cu suspiciune de blocaj spinal, tulburări vizuale prin arahnoidită optochiasmatică, la cei care dezvoltă semne neurologice datorită arteritei sau la cei cu forme severe. Calea de administrare este intramusculară pentru dexametazonă (16 mg/zi la adulți și 0,5 mg/kc/zi la copii) în doze divizate și orală pentru prednisolon (60 mg/zi pentru adulți, 2 mg/kc/zi pentru copii) care se administrează pentru 3–6 săptămâni. Nu există încă o dovadă că administrarea de corticoizi ar interfera cu penetrarea medicamentelor antituberculoase în LCR. Nu este necesară injectarea intratecală de corticosteroizi.

Dezechilibrele hidroelectrolitice și acidobazice sunt frecvente ca urmare a vărsăturilor, administrării inadecvate de lichide și SIADH. Pierderea progresivă a acuității vizuale dată de exsudatul fibrinos din jurul chiasmei optice poate răspunde la decomprimarea chirurgicală. Tuberculoamele cerebrale se pot dezvolta chiar în timpul tratamentului meningitei tuberculoase. Leziunile caracteristice sunt reprezentate de noduli mici și medii adunați în ciorchine și care sunt situați la suprafața creierului lângă cisternele bazale, cum sunt cisterna interpedunculară și cisterna perichiasmatică (fig. 15.13). Acești pacienți pot fi tratați conservator și răspunsul la tratamentul antituberculos urmărit cu ajutorul CT. Biopsia sau intervenția chirurgicală nu sunt necesare și pot fi periculoase. Tuberculoamele răspund de obicei foarte lent la tratamentul antituberculos și, frecvent, sunt necesare minimum 24 de luni pentru ca leziunile să dispară. Îngrijirea pacienților este importantă mai ales la pacienții cu alterarea stării de conștiență, precum și în perioada lungă a convalescenței și reabilitării. Anticonvulsivantele sunt frecvent necesare, în special la copii.

Prognostic și sechele

În țările industrializate din Vest, mortalitatea prin meningită tuberculoasă este încă mare, de aproximativ 15–30%, iar în țările în curs de dezvoltare rămâne între 30–50%. Prognosticul este foarte prost și riscul de sechele este foarte mare la pacienții în comă cu semne de afectare a trunchiului cerebral, la vârstele extreme, la femeile gravide, la malnutriți sau cu alte afecțiuni coexistente. Evoluția meningitei tuberculoase la pacienții infectați cu HIV este similară cu a pacienților seronegativi. Rămân sechele permanente la 10–30% dintre supraviețuitori. Deficitul intelectual este frecvent mai ales la sugari și copii mici. Peste 60% dintre pacienții care prezintă convulsii în cursul bolii vor prezenta recurența acestora. Până la 25% dintre supraviețuitori prezintă suferințe de nervi cranieni incluzând orbire, surditate și strabism. 10–25% dintre supraviețuitori prezintă deficite motorii reziduale după o hemipareză sau parapareză. Circa 10% dintre pacienți dezvoltă blocaj spinal al LCR în diferite stadii ale bolii, dar recuperarea completă apare la cel puțin jumătate dintre ei. Ocazional, deficitul neurologic poate progresa sau apărea mai târziu, după luni de zile, pe măsură ce exsudatul arahnoidian se fibrozează sau se calcifică.

Profilaxie

Vaccinarea BCG la naștere reduce riscul infecției cu cel puțin 80%, dar se pare că aceasta variază de la o țară la alta. Vaccinarea este recomandată la toți copiii născuți în comunități unde prevalența tubercolozei este mare, inclusiv la asiaticii din Anglia sau emigranții ce trăiesc în țările tropicale. Pentru profilaxia meningitei tuberculoase la contacții familiali ai unei nou

diagnosticate tuberculoze pulmonare, profilaxia cu izoniazidă 10 mg/kc/zi pentru 6–12 luni este recomandată pentru toți copiii sub 5 ani cu reacția IDR Mantoux pozitivă.

Bibliografie

Meningite bacteriene acute

Bisno, A.L. (1989). *Infections of central nervous system shunts.* În: *Infections associated with indwelling medical devices* (ed. A.L. Bisno and F. A. Waldvogel), pp. 93-109. Washington.

Christie, A.B. (1980). *Infectious disease: epidemiology and clinical practice* (3rd edn), pp. 605-46. În: *Churchill Livingstone,* Edinburgh.

Durand, M.L. et al (1993). *Acute bacterial meningitis in adults.* În: *NewEngland Journal of Medicine* 328, (1), 21-28.

Girgis, N.I. Farid, Z., Kilpatrick, M. E., and Bishai, E. (1990). *Dexamethasone for the treatment of children and adults with bacterial meningitis.* În: *Reviews of the Infectious Diseases* 12, 963-4.

Gray, L. D. and Fedorko, D. P. (1992). *Laboratory diagnosis of bacterial meningitis.* În: *Clinical Microbiological Reviews* 5, (2), 130-45.

Hardman, J. M. and Earle, K. M. (1969). *Myocarditis in 200 fatal meningococcal infections.* În: *Archives of Pathology* 87, 318-25.

Kay, R., Cheng, A. F. and Tse, C. Y. (1995). *Streptococcus suis infection in Hong-Kong.* În: *Quarterly Journal of Medicine,* 88, 39-47.

Mollaret, P. (1977). *La meningite endothelio-leucocytaire multi-recurrente benigne.* În: *Revue neurologique* 133, 225-44.

Moxon, E.R., et al. (1974). *Hemophilus influenzae meningitis in infant rats after intranasal inoculation.* În: *Journal of Infectious Diseases* 129, 154-62.

Rathore, M. H. (1991). *Do prophylactic antibiotics prevent meningitis after basilar skull fracture?* În: *Pediatric Infectious Disease Journal* 10, 87-8.

Schaad, U. B. et al. (1993). *Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children.* În: Lancet 342, 457-61.

Scheld, W.M., Whitley, R.J., and Durack, D. T. (1991). *Infections of the central nervous system.* În: *Raven Press,* New York.

Tedder, D. G., Ashley, R., Tyler, K.L. and Levin, M. J. (1994). *Herpes simples virus infection as a cause of benign recurrent lymphocytic meningitis.* În: *Annals of Internal Medicine,* 121, 334-8.

Tugwell, P., Greenwood, B. M., and Warrell, D.A. (1976). *Pneumococcal meningitis: a clinical and laboratory study.* În: *Quarterly Journal of Medicine* 45, 583-601.

Meningita tuberculoasă

Alarcon, F., Escalante, L., Perez, Y., Banda, H., Chacon, G., and Duenas, G. (1990). *Tuberculous meningitis: short course chemotherapy.* În: *Archives of Neurology* 47, 1313-17.

Bateman, D. E., Newman, P. K., and Forster, J. B. (1983). *A retrospective survey of proven cases of tuberculous meningitis in the Northern Region. 1970-1980.* În: *Journal of the Royal College of Physicians of London* 17, 106-10.

Berenguer, J., et al. (1992). *Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus.* În: *New England Journal of Medicine* 327, 668-72.

Donald, P. R. and Seifart, H.I. (1989). *Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis.* În: *Journal of Pediatrics 115,* 483-6.

Girgis, N.I. Farid, Z., Kilpatrick, M. E., Sultan, Y., and Mikhail, A. (1991). *Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis.* În: *Pediatric Infectious Disease Journal* 10, 179-83.

Kaojarern, S., Supmonchai, K., Phuapradit, P., Mokkhavesa, C., and Krittiyanunt, S. (1991). *Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculosis drugs in tuberculous meningitis.* În: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 49, 6-12.

Parsons, M. (1988). *Tuberculous meningitis. A handbook for clinicians.* (2nd edn). În: *Oxford University Press.*

Phuapradit, P. and Vejjavjiva, A. (1987). *Treatment of tuberculous meningitis: role of short-cours chemotherapy.* În: *Quarterly Journal of Medicine* 62, 249-58.

Schoeman, J.F., le Roux, D., Bezuidenholt, P.B., and Donald, P. R. (1985). *Intracranial pressure monitoring in tuberculous meningitis: clinical and computerized tomographic correlation.* În: *Developmental Medicine and Child Neurology* 27, 644-54.

Schoeman, J.F., Donald, P., van Zyl, L., Keet, M., and Wait, J. (1991). *Tuberculous hydrocephalus: comparison of different treatments with regard to intracranial pressure, ventricular size and clinical outcome.* În: *Developmental Medicine and Child Neurology* 33, 396-405.

Shankar, P., Manijunath, N., Mohan, K.K., Prasad, K., Shriniwas, M.B., and Ahaja, G. K. (1991). *Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction.* În: *Lancet* 337, 5-7.

Visudhiphan, P. and Chiemchanya, S. (1989). *Tuberculous meningitis in children: treatment with isoniazid and rifampicin for twelve months.* În: *Journal of Pedriatics* 114, 875-9.

15.2. Infecții virale ale sistemului nervos central

D.A. WARRELL ȘI P.G.E. KENNEDY

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Virusurile invadează și afectează SNC în două moduri: direct prin infectarea leptomeningelor, creierului și măduvei spinării și indirect prin reacțiile autoimune induse para- sau postinfecțios. În ambele cazuri, termenii de meningită, encefalită și mielită se folosesc singular ori în combinații. Meningita presupune inflamarea meningelor fără alterarea stării de conștiență, fără convulsii sau semne neurologice de focar; în encefalită există o scădere a funcțiilor cerebrale, frecvent însoțită de alterarea conștienței, cu convulsii și semne neurologice de focar; mielita indică implicarea măduvei spinării. Infecțiile virale lente ale sistemului nervos central sunt dezvoltate în alt capitol (vezi subcapitolul 3.8).

Virusologie

Există o variație considerabilă geografică și sezonieră în tipurile de virusuri care pot cauza o meningită, o mielită sau o encefalită; dar, comparativ cu infecțiile bacteriene ale sistemului nervos central, există o mică variație cu vârsta sau statusul imun.

Enterovirusurile sunt responsabile pentru 80–90% din cazurile diagnosticate de meningită virală. Aproape toate serotipurile sunt implicate în cazurile sporadice și unele vârfuri au fost asociate cu virusurile coxsackie A7 și 9, toate tipurile de coxsackie B și multe din enterovirusuri, în special 4, 6, 9, 11, 14, 16 și 30. Virusul urlian este responsabil de 10–20% din cazurile de meningită virală. Alte cauze mai puțin comune includ virusurile herpes zoster, herpes simplex (în special tipurile 2, HSV-2), rujeolos, adenovirusuri, virusul Epstein-Barr și, în Statele Unite, togavirusurile precum sunt St. Louis, virusul encefalitei equine de est și vest și bunyavirusuri precum este virusul encefalitei California (La Crosse).

Virusurile polio sunt aproape singurele cauze de mielită paralitică virală din toată lumea, dar şi coxsackie A7 (AB IV) pot da ocazional cazuri ca şi alte tipuri coxsackie A şi B, echovirusuri şi enterovirusuri 70 ce pot da cazuri sporadice. Virusurile de herpes zoster, rabia paralitică, Epstein-Barr şi *Herpes simiae* B pot da mielite sau paralizii ascendente şi HSV-2 poate cauza mieloradiculite lombosacrate.

Virusurile ce produc encefalite variază de la o ţară la alta. Virusul B al encefalitei japoneze este cel mai răspândit togavirus din lume şi este cauza majoră de encefalită din întreaga Asie. În Tailanda există în medie 1500 de cazuri în fiecare an, cu 370 de decese. În America de Nord virusul herpes simplex este cea mai frecventă cauză de encefalite sporadice letale, urmate de virusurile din grupul encefalitei California, herpes zoster, virusul encefalitei St. Louis, enterovirusuri, virusul urlian şi rujeolos. În Statele Unite, encefalita cu herpes simplex are o incidenţă estimată la 2,3/milion de persoane/an; HSV-1 numără peste 95% din cazuri; HSV-2 produce encefalită mai ales la nou-născuţi şi la imunosupresaţi precum pacienţii care au suferit transplanturi şi cei infectaţi cu HIV. În Marea Britanie, virusul urlian este cea mai frecventă cauză de meningită virală urmată de echovirusuri, virusuri coxsackie, virusul rujeolos, herpes simplex, herpes zoster, Epstein-Barr şi adenovirusuri (în special adenovirusul 7). "Louping ill" este unicul virus artropodic indigen infectant în Anglia şi a produs câteva cazuri de encefalită. În multe ţări în curs de dezvoltare, rabia este o cauză importantă de encefalită virală. Alte cauze regionale sunt virusul febrei Rift Valley în Africa şi Orientul Mijlociu, arenavirusuri (Junin, Guanarito, Sabiá, Lassa, şi Machupo) în America Latină şi Africa, virusurile Marburg şi Ebola în Africa şi virusul febrei Colorado în America de Nord.

Encefalomielita postinfecţioasă este comună după rujeolă, vaccinia, varicelă, rubeolă, oreion şi gripă. Sindromul Guillain-Barré, o polineuropatie senzitivo motorie (capitolul 17), a fost asociat cu infecţia cu virus Epstein-Barr, citomegalovirus, coxsackie B şi herpes zoster. Vaccinul antirabic poate da o encefalită postvaccinală, în timpă ce vaccinarea antirabică, antigripală şi antivariceliană poate da un sindrom Guillain-Barré.

Pacienţii imunosupresaţi sunt vulnerabili la unele infecţii virale. Aceia cu imunitate mediată celular deprimată (boală Hodgkin) pot dezvolta encefalită cu herpes zoster şi citomegalovirusul poate cauza o encefalită subacută la pacienţii cu SIDA. La copiii sau adulţii cu hipogammaglobulinemie, enterovirusurile, inclusiv vaccinul antipolio cu virus atenuat, pot produce o meningoencefalită progresivă şi letală. Leucoencefalopatia multifocală progresivă, o infecţie cronică şi letală cu papovavirusuri, este descrisă la pacienţii cu imunitatea mediată celular deprimată. Infecţia HIV a creierului şi meningelui poate fi responsabilă pentru meningoencefalita acută din timpul seroconversiei şi pentru demenţa de la pacienţii cu SIDA (vezi subcapitolul 15.3).

Epidemiologie

Majoritatea infecţiilor virale ale sistemului nervos central apar în vârfuri sezoniere sau epidemii, iar unele precum encefalita cu herpes simplex sunt sporadice. Epidemia de encefalită japoneză apare vara sau în sezonul ploios, datorită prezenţei de vectori ţânţari (în principal *Cullex tritaeniorhynchus*) care au fost infectaţi prin înţeparea păsărilor (egrete, bâtlani) sau mamiferelor rezervoare. Copiii indigeni şi adulţii neimunizaţi (imigranţii) sunt cei mai susceptibili. Encefalita de la căpuşe apare vara şi primăvara când căpuşele sunt mai active. Encefalita urliană este mai frecventă la sfârşitul iernii sau timpuriu primăvara, în timp ce infecţia cu enterovirusuri apare mai frecvent vara şi la începutul toamnei. Encefalitele de la rozătoare prin arenavirusuri sunt mai comune când rozătoarele sunt mai numeroase fie pe câmpiile întinse (virusurile Machupo şi Junin) fie în case (virusul coriomeningitei limfocitare). Virozele zoonotice dispar în perioada rece, în care ciclul nevertebrate-vertebrate este suspendat datorită hibernării vectorilor şi rezervoarelor.

Invazia sistemului nervos central pare a fi rară în cazul infecţiilor virale. În cazul togavirusurilor cum este encefalita japoneză, pentru un caz de encefalită există 500–1000 de infecţii asimptomatice. Virusul encefalitei equine de est produce o proporţie mai mare de cazuri de encefalită decât alte togavirusuri.

Infecţiile date de majoritatea virusurilor neurotrope sunt cel mai frecvente la copii şi bătrâni şi sunt foarte severe. Encefalita cu herpes simplex atacă toate grupele de vârstă, dar cea mai mare incidenţă de găseşte între 5–30 de ani şi peste 50 de ani. Când HSV-2 pătrunde în sistemul nervos central este probabil că produce o meningită benignă limfocitară la adult, dar la nou-născuţi, de obicei, produce o encefalită severă. Dintre encefalitele transmise de ţânţari, encefalita de California este cea mai comună la copii, encefalita St. Louis la bătrâni, în timp ce encefalita equină de est şi vest şi virusul encefalitei japoneze atacă atât copiii cât şi bătrânii. Encefalita postinfecţioasă este mai frecventă la copil, pentru că ea apare ca o complicaţie a diferitelor febre eruptive. Este cea mai frecventă boală demielinizantă din lume.

Patogeneză

Această temă a fost revizuită complet de Johnson (1982), Mims şi White (1984) şi Tyler şi Fields (1988). Majoritatea infecţiilor virale ating sistemul nervos central de la focarul iniţial de infecţie şi se multiplică prin curentul sanguin. Virusurile inoculate prin piele includ virusurile transmise de artropode, virusul rabiei, herpes simplex, *Herpes simiae* B şi virusul coriomeningitei limfocitare. Se presupune că virusurile transmise de artropode se multiplică în ganglionii limfatici locali şi endoteliul vascular şi circulă legaţi de macrofage, determinând viremia. Virusul rabiei se multiplică local în citoplasma celulelor musculare înainte să pătrundă în nervii periferici. Virusurile ce pătrund prin tractul respirator (de exemplu rujeolos, urlian, varicelian) sau prin poarta digestivă (enterovirusurile) se multiplică în ţesutul limfoid local înainte de a pătrunde în torentul sanguin. Viremia este o caracteristică a majorităţii infecţiilor virale, pe când invazia sistemului nervos central e rară la cele mai multe dintre ele. Explicaţia acestui fapt nu este cunoscută, dar sistemul nervos central are un număr de bariere fizice contra agenţilor infecţioşi cum sunt virusurile. Aceste bariere cuprind bariera hematoencefalică cu "joncţiunile strânse" ale sale, prezenţa unor celule rezistente la infecţia virală şi absenţa drenajului limfatic. Mecanismele nespecifice de la nivelul porţilor de intrare, precum aciditatea gastrică sau cilii tractului respirator, joacă, de asemenea, un rol protector. În cazul rabiei, herpes simplex, herpes zoster, virusul pătrunde în sistemul nervos central prin nervii periferici. Deşi spaţiul subarahnoidian înconjoară nervii olfactivi până la nivelul lamei ciuruite şi dedesubtul său se găseşte mucoasa nazală, această cale de infecţie pare a fi extrem de rară la oameni şi a fost demonstrată doar în câteva cazuri de infecţie rabică prin inhalare şi în encefalita cu herpes simplex. Au fost cazuri de inoculare directă în sistemul nervos central prin grefă corneeană pentru transplant infectată (rabia) sau prin infectarea unor electrozi aplicaţi pe suprafaţa sau în parenchimul creierului (boala

Creutzfeldt-Jacobs). Encefalita cu herpes simplex poate complica o infecţie primară herpetică la copil şi adultul tânăr, dar, în cele mai multe cazuri de encefalită cu herpes simplex, cauza este reactivarea virusului latent (HSV-1) ce se găseşte în ganglionul trigeminal, ganglionii vegetativi sau în creier.

Unele virusuri, cum sunt enterovirusurile sau virusul urlian, afectează de obicei meningele mai mult decât paremchimul sistemului nervos central, în timp ce altele, precum togavirusurile, produc frecvent encefalită. Johnson (1982) a considerat că diferitele celule nervoase au vulnerabilitate selectivă faţă de diversele virusuri neurotrope. De exemplu, predilecţia virusului polio pentru motoneuronii din coarnele anterioare ale măduvei spinării şi ale virusului rabiei pentru neuronii sistemului limbic sau celulele Purkinje. Efectele patologice ale infecţiilor virale asupra sistemului nervos central includ:

1) distrugerea şi fagocitoza neuronilor (neuronofagia) ca rezultat al invaziei virale *per se* sau a lizei imune;

2) demielinizarea;

3) edemul inflamator cu efect compresiv şi creşterea presiunii intracraniene;

4) leziuni vasculare (în unele cazuri).

În rabie, o encefalită universal fatală, gradul mediu de neuronoliză i-a intrigat dintotdeauna pe neuropatologi. Totuşi, recent, studiile sugerează că virusul rabiei poate produce o alterare gravă a neurotransmisiei atât central cât şi periferic la nivelul sinapselor colinergice. Virusul produce, de asemenea, efecte sistemice severe, posibil ca rezultat al diseminării centrifuge (de exemplu în cazul miocarditei şi aritmiilor cardiace) sau al efectelor sale focale pe centrii bulbari vasomotori şi respiratori.

Encefalita postinfecţioasă şi sindromul Guillain-Barré sunt considerate ca rezultat al reacţiei de hipersensibilitate contra mielinei centrale şi periferice. Modelul animal experimental al acestor forme clinice este encefalomielita experimentală alergică, ce poate fi produsă la un număr mare de animale după o imunizare împotriva proteinei bazice a mielinei. Un model animal similar pentru sindromul Guillain-Barré este cunoscut ca nevrita alergică experimentală. Este încă incert cum o infecţie virală anterioară poate induce un răspuns autoimun. În cazul encefalitelor postvaccinale antirabice, explicaţia este mult mai clară, pentru că acest vaccin conţine mielină de la animalul în care virusul a crescut.

Răspunsurile imune variate ale gazdelor contra infecţiilor virale joacă un rol crucial în combaterea infecţiilor. Aceste răspunsuri pot fi direct împotriva particulelor virale sau celulelor infectate cu virusuri şi pot fi mediate umoral sau celular. Un răspuns imun local important la nivelul suprafeţelor infectate este asigurat de IgA, care este prezentă în secreţiile digestive, salivă, respiratorii. Acest fapt este important, de exemplu în stadiile iniţiale ale infecţiei cu virus poliomielitic unde anticorpii neutralizează virusurile prin combinarea cu suprafaţa proteică virală. Infecţia sistemică virală poate fi limitată de către anticorpii circulanţi de tip IgM sau IgG, care pot neutraliza virusul pe diferite căi. Răspunsurile imune pot, de asemenea, să apară local în sistemul nervos central, unde sinteza locală de imunoglobuline, uneori în benzi oligoclonale, ca răspuns la infecţia virală, poate fi evidenţiată. Creşterile acestor anticorpi pot fi cu valoare diagnostică importantă (a se vedea mai jos). În anumite condiţii, răspunsurile imune la infecţiile virale pot singure declanşa procesele imunopatologice care conduc la apariţia bolii. Boala poate apărea într-un număr diferit de căi, cum ar fi depunerile în peretele vascular ale complexelor imune dintre anticorpii antivirali şi antigenele virale. În alte cazuri, precum infecţia cu virusul coriomeningitei limfocitare, producerea de limfocite citotoxice T specifice este ea însăşi responsabilă de producerea encefalitei.

Anatomie patologică

Meningita

Leptomeningele bazal, ependimul şi plexurile coroide sunt infiltrate cu celule mononucleare, iar parenchimul este normal. În meningita urliană poate să apară o exfoliere a celulelor ependimare.

Poliomielita

Virusul este prezent peste tot în creier şi în măduva spinării, posibil chiar şi în cazurile nonparalitice, dar, de obicei, singurele celule care suferă cromatoliză şi fagocitoză sunt motoneuronii din coarnele anterioare ale măduvei spinării, bulbului şi substanţei cenuşii din girusul precentral.

Encefalita

Majoritatea encefalitelor sunt caracterizate prin infiltraţia limfocitară a meningelui şi spaţiilor perivasculare (Virchow-Robin) la nivelul cortexului şi substanţei albe subiacente, cu limfocite, plasmocite, histiocite şi unele neutrofile, microglii proliferative cu formare de noduli gliali. Neuronoliza şi demielinizarea sunt variabile în gravitate şi localizare. Neuronii infectaţi pot prezenta incluzii caracteristice în nucleu (rujeolă, herpes simplex şi adenovirusuri) sau în citoplasmă (corpusculii Negri în rabie). Pot fi găsite microhemoragii şi focare de necroză.

Encefalita cu herpes simplex

Caracteristicile acestei encefalite sunt prezenţa unui edem cerebral important, hemoragii severe şi encefalită necrozantă care este frecvent asimetrică, localizată în partea inferioară şi medială a lobului temporal, a insulei şi în partea orbitală a lobului frontal. Secţiunile histologice arată incluzii intranucleare eozinofilice Cowdry tip A cu marginaţia cromatinei în neuroni, oligodendrocite şi astrocite, reacţii inflamatorii şi hemoragice perivasculare, dar fără demielinizare. Incluziile Cowdry tip A sunt găsite, de asemenea, în encefalitele cu herpes zoster şi citomegalovirus. Explicaţia localizării unice cerebrale a encefalitei cu herpes simplex nu a fost satisfăcătoare, dar este probabil rezultatul răspândirii virale de-a lungul căilor neurale specifice, mai mult decât o susceptibilitate diferenţiată a populaţiilor celulare. Deşi teoria cea mai des întâlnită este că virusul herpes simplex se răspândeşte de-a lungul căilor olfactive la baza creierului şi în lobii temporali, este, de asemenea, posibil că virusul se poate răspândi din ganglionul trigeminal de-a lungul fibrelor senzitive ce inervează dura mater adiacentă acestor regiuni. Ultimul mecanism este confirmat de prezenţa în formă latentă a HSV-1 în ganglionul trigeminal, în ganglionii cervicali superiori şi în ganglionii vagali într-o proporţie mai mare decât la normali, indiferent dacă au avut infecţia herpetică cutaneo-mucoasă. Deşi în ultimul caz virusul HSV-1 latent poate fi reactivat de o multitudine de stimuli cum sunt soarele, febra, traumatismele şi stresul, mecanismele de latenţă şi reactivare în sistemul nervos central nu sunt foarte bine cunoscute. Chiar dacă encefalita cu herpes simplex este într-adevăr cauzată de reactivarea virusului care a rămas latent în ganglionul trigeminal, acest fapt este relativ rar faţă de numeroasele infecţii asimptomatice şi a rămas încă neexplicat.

Encefalita japoneză B

Modificările microscopice sunt tipice ca și ale celorlalte encefalite virale; există edem, congestie, hemoragii focale în creier și meninge și în spațiile perivasculare, neuronofagie și noduli gliali în parenchim. Neuronoliza și neuronofagia sunt neobișnuit de răspândite în cortexul cerebral, ganglionii bazali, trunchiul cerebral, cerebel (cu distrugere a celulelor Purkinje) și în măduva spinării. Antigenul viral este localizat în neuroni, mai ales în cei din trunchiul cerebral și talamus.

Encefalomielita postinfecțioasă

Este o encefalită perivenoasă microglială și demielinizantă. Necroza fibrinoidă a arteriolelor este o leziune asociată într-o formă mult mai severă denumită leucoencefalita acută hemoragică.

Manifestări clinice

Meningita

Simptomele prodromale asemănătoare gripei urmate de o perioadă scurtă de remisiune sunt tipice infecției cu virus coriomeningitic limfocitar și altor meningite enterovirale (de exemplu echo 9) dar, în majoritatea cazurilor de meningită virală, simptomatologia debutează brusc. Ca și în meningita bacteriană apare febră, cefalee, redoarea cefei și vărsături, mai ales la copii. Spre deosebire de meningita bacteriană, aici cefaleea este mai puțin severă și localizată frontal sau retroorbital (mișcările globilor oculari pot fi dureroase) iar redoarea de ceafă este mai puțin marcată. Greața, anorexia, durerile abdominale, mialgiile și inflamația faringelui sunt frecvente în meningitele enterovirale. Mialgia severă este caracteristică infecției cu virus coxsackie B. Ca și în forma bacteriană, sugarii au iritabilitate, fontanelele în tensiune, iar copii mici febră, iritabilitate sau apatie. Hiperemia conjunctivală, faringita și adenopatia cervicală pot fi prezente. Exantemul macular ori peteșial sau enantemul apar în infecțiile cu coxsackie A și B și echovirusuri (în special echo 9). Erupția veziculară la nivelul mâinilor, picioarelor și a cavității bucale a fost raportată însoțind infecțiile cu virus coxsackie A 16 și enterovirus 71. Prin definiție, starea de conștiență este normală în meningita simplă. Alte manifestări neurologice includ vertij, nistagmus, ataxie de tip cerebelos, spasm facial și mișcări involuntare.

Cauza specifică a meningitei virale poate fi sugerată de alte semne în afara sistemului nervos, precum vezicule genitale sau rectale la grupele de vârstă active sexual (HSV-2), leziuni cutanate de herpes zoster, edemul glandelor parotide (oreion și ocazional coxsackie, coriomeningita limfocitară și virusul Epstein-Barr), orhită (virus urlian sau virusul coriomenigitei limfocitare) și artrită (virusul coriomeningitei limfocitare). Alte semne clinice de ajutor precum simptomele gastrointestinale din infecțiile enterovirale și parotidita din oreion pot fi complet absente la pacienții cu meningită.

Poliomelita paralitică

Infecția este dobândită prin răspândirea și receptarea picăturilor prin tractul respirator sau prin calea fecal-orală. Infecția "minoră" coincide cu viremia și este un episod nespecific asemănător gripei – febră, cefalee, faringe iritat, stare generală proastă și semne gastrointestinale moderate – care se remit în câteva zile. Majoritatea pacienților infectați nu vor dezvolta simptome ulterioare, dar într-o mică parte, apare boala "majoră", uneori după câteva zile de la remiterea simptomelor inițiale. Semnele clinice sunt ale meningitei virale: mialgii, crampe musculare și modificări ale sensibilității care preced sau acompaniază dezvoltarea unei paralizii (flaște) periferice. Poate fi observată orice combinație de deficit motor periferic (fig. 15.14). Este neobișnuit ca paralizia să se extindă după primele 3 zile sau după scăderea febrei (fig. 15.15). Paralizia centrilor respiratori bulbari este fatală. Encefalita este rară. Cea mai comună cauză de moarte este aspirația și obstrucția căilor aeriene rezultate din paralizia centrilor bulbari și a musculaturii respiratorii. Perturbările respiratorii și ale ritmului cardiac datorită afectării centrilor medulari vasomotori și respiratori sunt extrem de rare. Alte complicații includ scăderea controlului asupra temperaturii corpului și asupra tensiunii arteriale, hemoragii digestive, pneumonia de aspirație și paralizia colonului și a vezicii urinare

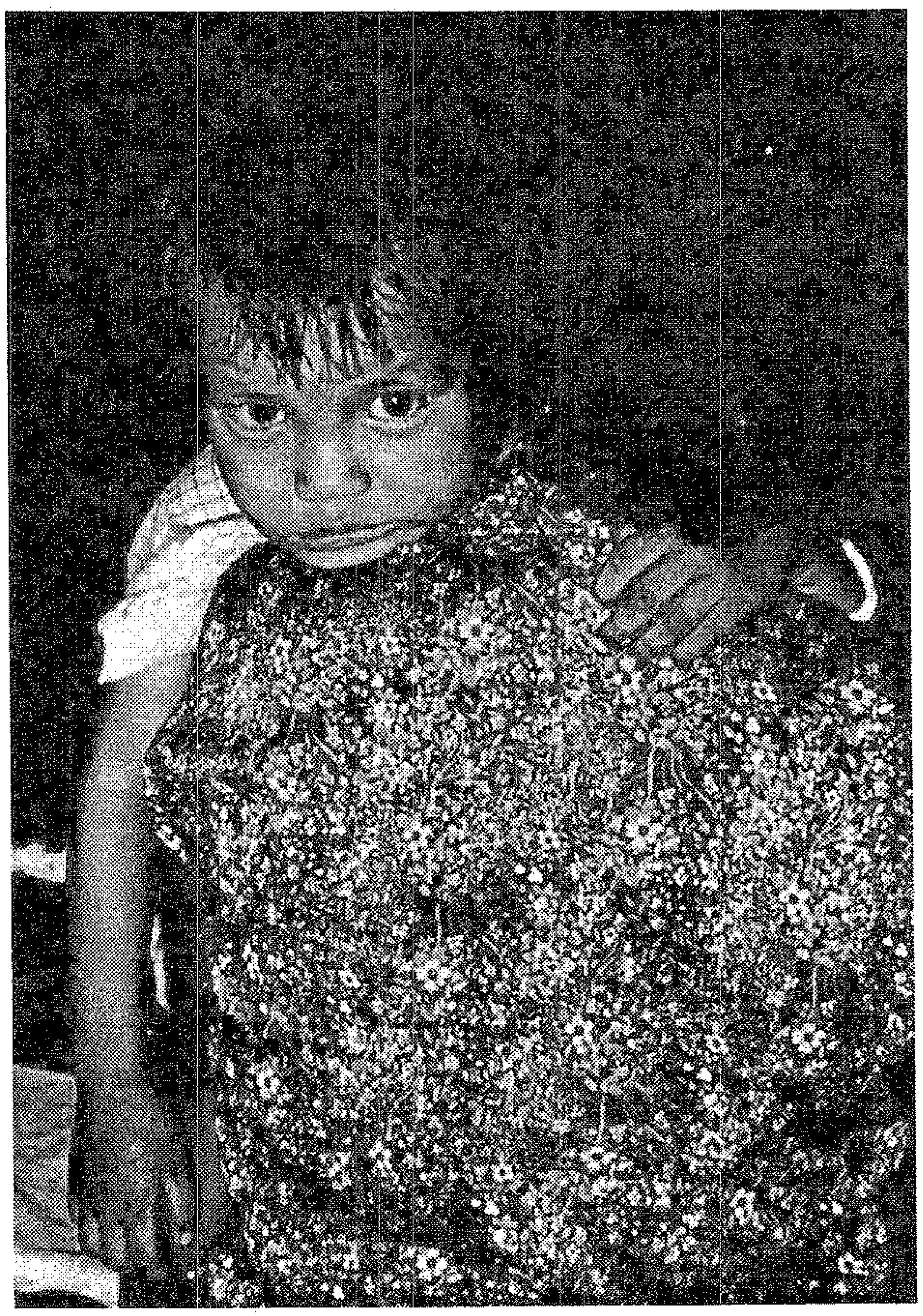


Fig. 15.14. Poliomelită paralitică la o fetiță tailandeză de 3 ani. Observați afectarea sistemică și paralizia brațului drept. (Copyright D.A. Warrell).

Encefalita

Majoritatea pacienților cu encefalită virală prezintă și semnele meningitei (febră, cefalee, redoarea cefei, vărsături) împreună cu alterarea stării de conștiență, convulsii și uneori semne neurologice de focar, semne ale creșterii presiunii intracraniene sau simptome psihice.

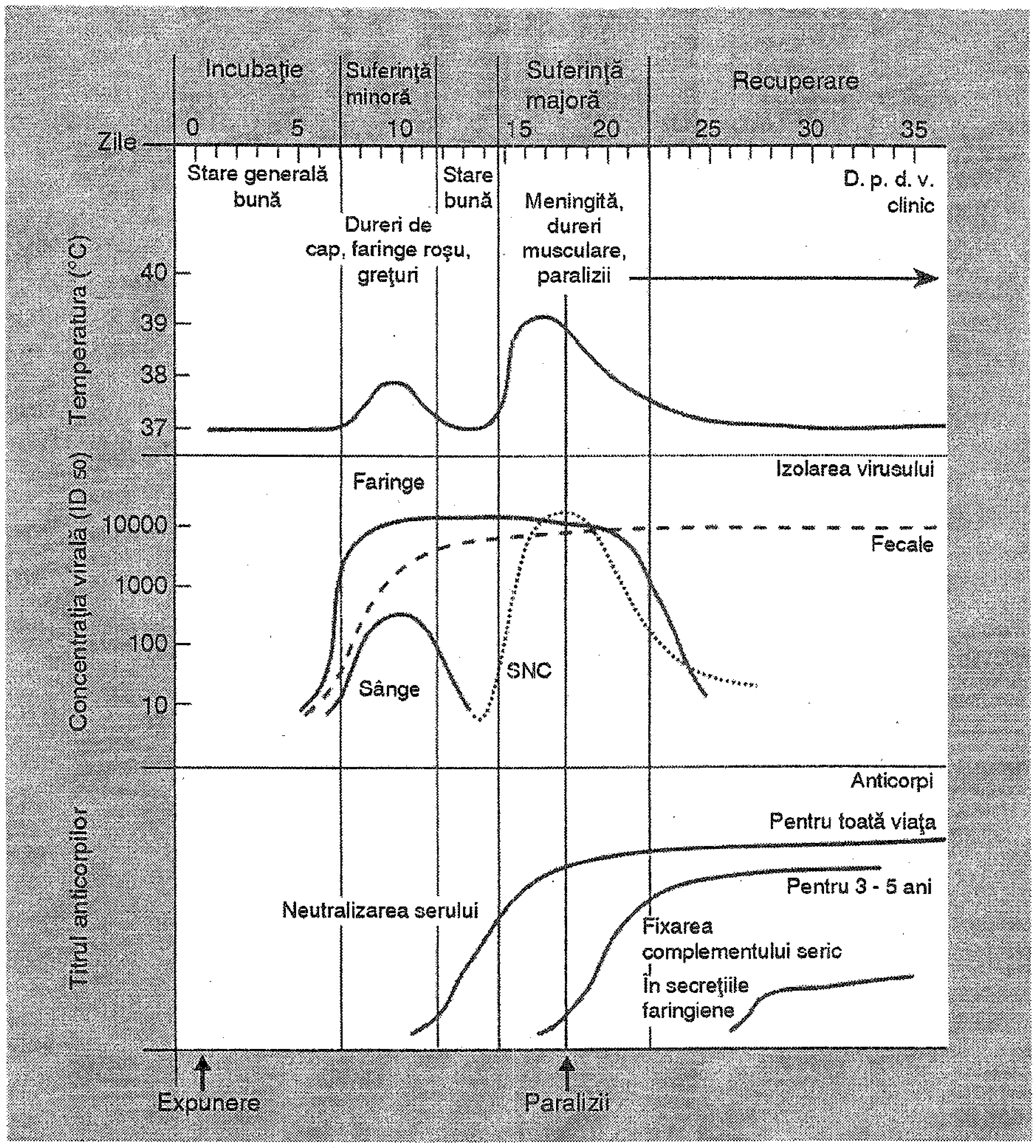


Fig. 15.15. Evoluţia infecţiei poliomielitice paralitice. (Reproducere după Christie, 1981, *Medicine International*, 1, 139. Adaptat după Bodian, D. (1957). Mecanismele infecţiei cu virusuri polio. În *Cellular biology, nucleic acids, and viruses*. New York Academy of Sciences, cu permisiune).

Encefalita cu herpes simplex

Este o encefalită relativ sporadică ce poate apărea la orice grupă de vârstă. Originea virusului este de cele mai multe ori necunoscută. Majoritatea cazurilor se presupune că apar prin reactivarea virusului latent, posibil HSV-1 din ganglionul trigeminal. La nou-născuţi encefalita cu herpes simplex este cauzată de HSV-2.

Alături de semnele clinice prezente într-o encefalită virală severă, pacienţii cu encefalită cu herpes simplex prezintă simptome legate de localizarea encefalitei (cortexul frontal, temporal şi sistemul limbic). Acestea includ tulburări de comportament, halucinaţii olfactive şi gustative, anosmie, amnezie, afazie expresivă şi crize epileptice temporale. Leziuni cutanate sau mucoase herpetice floride sunt rar găsite, cu excepţia infecţiei genitale acute cu HSV-2 sau proctită. Un istoric recent cu erupţie herpetică labială nu este rar. Efectul edemului cerebral este neobişnuit de sever. Pacienţii intră de obicei în comă la sfârşitul primei săptămâni şi cei mai mulţi mor în primele două săptămâni.

Encefalita japoneză B

După o perioadă de incubaţie de 7–14 zile, pacienţii dezvoltă simptome prodromale nespecifice (febră, cefalee, stare generală proastă, greţuri şi vărsături) pentru 2–3 zile. Simptomele neurologice debutează brusc cu creşterea cefaleei, deteriorarea stării de conştienţă şi convulsii generalizate care pot ajunge până la status epilepticus. Există meningism şi mimică absentă, semne piramidale sau de mielită, leziuni ale nervilor cranieni (de exemplu perechea a VII-a), ataxie, mişcări involuntare (fig.15.16) şi, în cazurile severe, comă prelungită, hemi- sau tetrapareze, rigiditate prin decerebrare şi insuficienţă respiratorie. Febra persistă pentru 6–7 zile şi la supravieţuitori simptomele neurologice durează 1–2 săptămâni. Mortalitatea este 50% la pacienţii peste 50 de ani, dar mai mică de 20% la copii. Cele mai multe decese apar în primele 7–10 zile prin insuficienţă respiratorie, sau prin pneumonie de aspiraţie, hipertensiune intracraniană şi crize convulsive necontrolabile. Peste 50% din supravieţuitori suferă deficienţe intelectuale, tulburări psihice, epilepsie persistentă sau stare vegetativă cu tetrapareză şi afectare a ganglionilor bazali cu distonia membrelor, trunchiului, rigiditate şi tremor (fig.15.16).

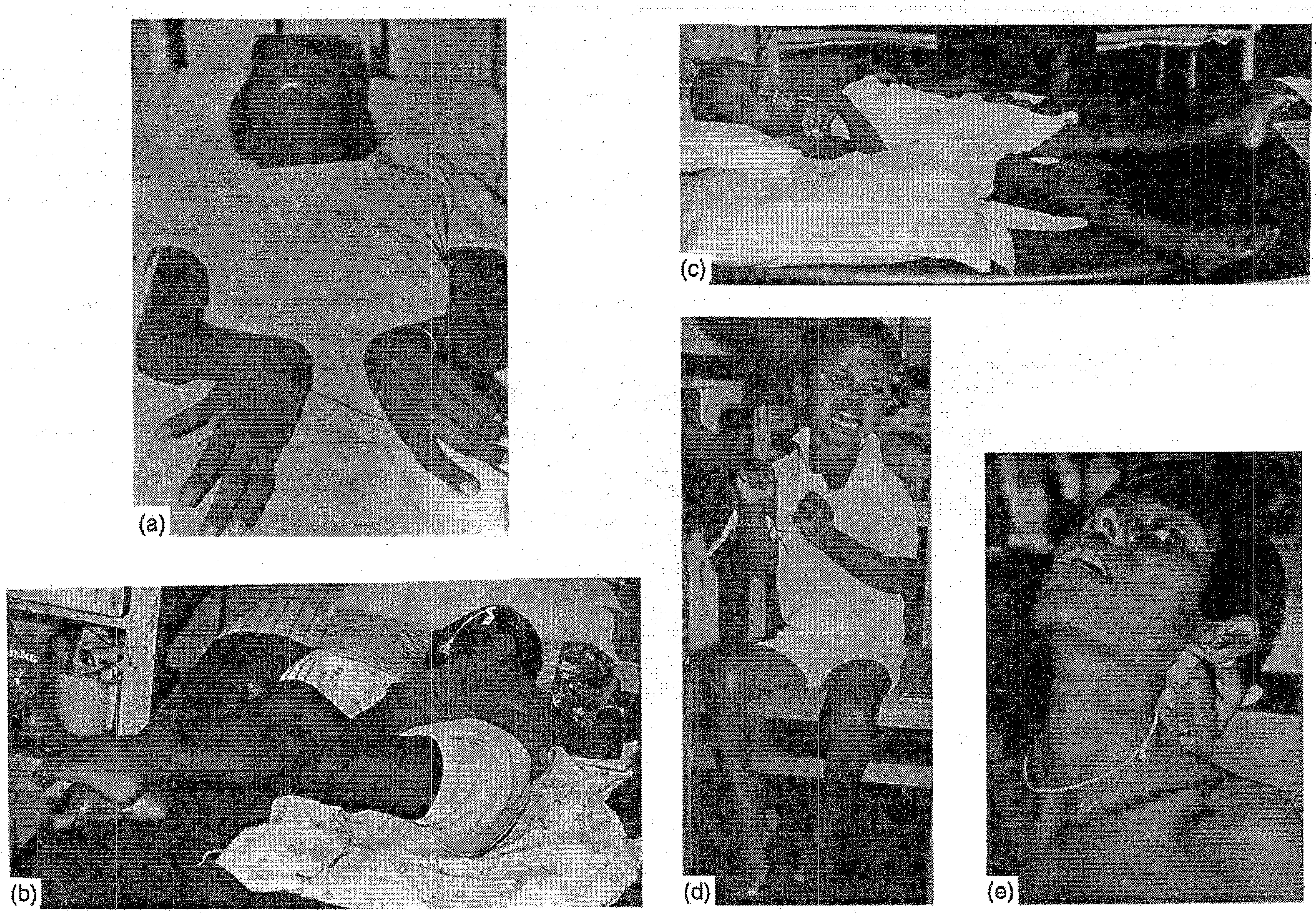


Fig. 15.16. Encefalită japoneză B în Anuradhapura, Sri Lanka: *a* - pacientă în comă prezentând mişcări coreoatetozice simetrice ale membrelor superioare; *b* - copil comatos prezentând mişcări distonice ale membrelor superioare şi inferioare; *c* - copil convalescent, conştient, dar cu distonie reziduală a tuturor membrelor; *d* - copil convalescent cu cap balant şi mişcări involuntare ale tuturor celor patru membre; *e* - băiat convalescent cu slăbiciune reziduală a muşchilor flexori ai gâtului. (Prin bunăvoința dr. D. T. D. J. Abeysekera).

Encefalomielita postinfecțioasă

Debutul este brusc, cu convulsii, comă febră sau pareze care apar la 10–14 zile după vaccinare (vaccina sau vaccin antirabic cu țesut nervos) sau după infecția cu virus rujeolos, varicelă, rubeolă, oreion sau gripă. În cazul rujeolei, varicelei şi rubeolei, simptomele encefalomielitice apar la 2–12 zile după apariția erupției iar în oreion înainte sau după tumefacția parotidiană. Mişcările involuntare, leziunile de nervi cranieni (VII, III), inegalitatea pupilară, nistagmusul, ataxia, şi semnele piramidale sunt comune.

Diagnostic

Detalii clinice şi epidemiologice

Sezonul de apariție, epidemiile cunoscute, vârsta pacienților, ocupația lor şi țările vizitate recent sunt de ajutor în aflarea etiologiei. Diagnosticul specific poate fi sugerat de semne clinice distinctive pentru encefalită (de exemplu hidrofobia în rabie, afectarea lobului temporal în encefalita cu herpes simplex) sau pentru o infecție asociată (de exemplu parotidita urliană, erupția rujeoloasă, leziuni cutanate şi mucoase herpetice, şi semne digestive în infecțiile cu enterovirusuri).

Investigații de laborator

Acestea trebuie să ajute la identificarea agentului viral (important în special pentru infecția herpetică potențial tratabilă) sau la excluderea unor potențiale cauze tratabile nonvirale de meningită sau encefalită (tabelul 15.7). Cea mai importantă investigație este examenul LCR. Contraindicațiile puncției lombare sunt asemănătoare celor din meningitele acute bacteriene (subcapitolele 2.6 şi 15.1). Dacă există semne neurologice de focar sau semnele unei hipertensiuni intracraniene, un exemen CT trebuie efectuat înainte de puncția lombară, pentru a exclude o

leziune intracerebrală înlocuitoare de spaţiu. Presiunea LCR este mare în special în encefalita cu herpes simplex unde există un edem cerebral important. Pleiocitoza atinge zeci până la sute de celule/µl. LCR-ul conţine hematii sau poate fi xantocrom în encefalite hemoragice precum encefalita cu herpes simplex şi leucoencefalita acută necrotică. Proteinorahia este de obicei crescută, între 50–150 mg/dl, cu creşterea raţiei de IgG pe măsură ce boala progresează. Pătrunderea în LCR a IgG din ser şi sinteza intratecală de IgG indicată de o bandă monoclonală sunt mecanismele creşterii acestei fracţiuni în LCR.

Nivelul de glucoză din LCR este de obicei normal sau crescut, dar au fost descrise şi niveluri scăzute în special în oreion şi meningita coriolimfocitară. Măsurarea lactatului, proteinei „C"-reactive, LDH, creatinkinazei (CK–BB), muramidazei şi variatelor citokine în LCR nu s-au dovedit de ajutor în diferenţierea infecţiilor virale de alte tipuri de infecţii. Examenul LCR poate fi interpretat greşit dacă acesta este normal, cum apare în 10–15% din cazuri la debutul encefalitei herpetice sau dacă în LCR există neutrofilie ori glicorahia este scăzută. Proteina bazică a mielinei poate fi detectată în LCR-ul pacienţilor cu encefalomielită acută.

Tabelul 15.7. **Cauze de meningită aseptică[a] cu sau fără encefalită sau mielită, altele decât virusuri sau sindroame postinfecţioase/postvaccinale.**

Cauză	Diagnostic clinic sau de laborator
Bacterii	
Meningita bacteriană acută (parţial tratată)	LCR-detectarea Ag în LCR (CIE, LA), repetarea examenului LCR
Abcese/empieme intracraniene/spinale (Infecţii parameningeale)	Examen fizic (care să excludă otite medii, traumatisme, sinus dermoid etc.), radiografii, CT/RMN, mielografie
Brucella	LCR, hemoculturi, serologie
Bacilul bolii zgârieturilor de pisică	Proba Warthin-Starry, teste cutanate
Mycobacteria	Examen microscopic LCR, LA, culturi, test Mantoux, radiografie pulmonară
Mycoplasma	LCR+IgM serice (IFA)
Spirochete	
Leptospira	Serologie
Febra recurentă	Frotiu sanguin, inoculare la şoareci
Boala Lyme	Serologie (EIA, IFA), culturi, biopsie cutanată, IgG în LCR (EIA, IFT)
Sifilis	Serologie (FTA-ABS) şi examen LCR
Spirillum minus	Microscopie din plagă sau biopsie ganglionară, inoculare la şoareci
Ricketsii (Febra Rocky Mountain, tifos murin, epidemic)	Serologie (Weil-Felix), biopsie cutanată IFT (RMSF)
Fungi	
Blastomyces	Culturi LCR, EIA, evidenţierea altor zone infectate, plămâni, piele, biopsie
Candida	Culturi LCR (repetate)
Coccidioides	LCR - CFT, cultură, microscopie
Cryptococcus	LCR - cu tuş de India, LA - poate fi fals pozitiv
Histoplasma	LCR - culturi (repetate), evidenţierea altor zone infectate, frotiu sanguin, ser, urină, Ag în LCR (ARI)
Protozoare	
Amoebe (Acanthamoeba, Naegleria)	Microscopia LCR (nativ+cu tuş de India), culturi
Malaria (cerebrală)	Frotiu sanguin
Toxoplasma	(La imunosupresaţi-SIDA) - inoculare de LCR la animale, serologie, biopsie cerebrală
Trypanosomiaza (africană şi sud-americană)	Frotiu sanguin, biopsie ganglionară, microscopie LCR şi IgM, serologie, xenodiagnosatic
Helminţi	
Angiostron gylus cantonensis	Larve în LCR, eozinofilie
Cisticercoza	CT/RMN, radiografii, examen pentru chisturi subcutanate, LCR-CFT, histologie
Gnathostoma spinigerum	Papule cutanate migratoare, eozinofilie în LCR
Hidatidoza	IDR Casoni, serologie, CT/RMN. radiografie
Paragonimuus	Ouă în LCR, eozinofilie, serologie, CT/RMN sau radiografii de craniu, histologie
Schistosomiază	Mielită transversă joasă, ouă în urină sau scaun, CT/RMN, eozinofilie în LCR, mielografie, histologie
Sparganosis	Histologie, CT/RMN
Strongyloides stercoralis	(Pacienţi imunosupresaţi) larve, ouă în scaun, în lichidul duodenal etc.
Sindromul Behçet	Sindrom clinic
Carcinoame, leucemii, limfoame	Citologia LCR, dovada bolii în alte părţi
Chimice	Puncţie lombară recentă, anestezie spinală, mielografie, cisternografie izotopică
Medicamente	AINS, imunomodulatori, antibiotice (exemplu trimetoprim)
Boala Kawasaki	Clinic, ecocardiografie, angiografie coronariană etc.
Encefalopatia saturniană	Plumbemie, frotiu sanguin, coproporfirine urinare
Meningita Mollaret	Recurenţă, celule Mollaret în LCR (PCR pentru HSV)
Sarcoidoză	Histologie, test Kveim, test Mantoux, calcemie, dozare de enzimă de conversie
Lupus eritematos sistemic şi alte colagenoze sau vasculite	Anticorpi antinucleari, anticorpi anti ADN, celule lupice
Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada	Semne clinice
Boala Whipple	Semne clinice, histologie jejunală

[a] Meningita aseptică: pleiocitoză în LCR dar fără bacterii decelabile prin coloraţia Gram şi fără culturi bacteriene standard pozitive; CFT - test de fixare a complementului; CIE - imunelectroforeză contracurent; EIA - test imunoenzimatic; FTA - ABS - test de fixare Ag-Ac treponemici; IFA - anticorpi imunofluorescenţi; LA - aglutinare pe latex; ARI - test de radioimunitate; RMSF - febra Rocky Mountain; IDR - intradermoreacţie; AINS - antiinflamatoare nonsteroidiene; PCR - reacţia în lanţ a polimerazei; HSV - virusul herpes simplex.

Virusologie

Un virus specific este implicat în 70–75% din cazurile de meningită limfocitară și 30–40% dintre pacienții cu meningoencefalită (tabelul 15.8). În stadiile adecvate de boală, un diagnostic rapid prin imunofluorescență directă poate fi făcut pentru herpes simplex (piele și creier), herpes zoster (leziuni cutanate), rujeolă (aspirat nasofaringian), rabie (piele și creier) și în anumite cauze nonvirale cum este febra Rocky Mountain (piele). Microscopia electronică din leziunile cutanate poate detecta herpes simplex. Unele virusuri pot fi izolate din LCR (de exemplu virusul urlian, enterovirusurile, virusul coriomeningitei, encefalita din Europa centrală și HIV). Virusuri recoltate din alte locuri pot ajuta în diagnostic (de exemplu polio și alte enterovirusuri din materiile fecale, sau virusuri transmise de artropode din hemoculturi), dar ele pot fi neînsoțite de semne neurologice (de exemplu citomegalovirusul din faringe și urină, herpes simplex din piele sau mucoase sau adenovirusuri în scaun detectate prin microscopie electronică). Anticorpii de tip IgM specifici pot fi detectați în ser în oreion, în infecția cu virus Epstein-Barr în citomegalovirus sau rujeolă sau utilizând o tehnică de μ-captură, în LCR pentru virusul encefalitei japoneze. Metoda este utilizată tot mai frecvent pentru IgM determinate de alte virusuri. Diagnosticul este de obicei întârziat până la decelarea de titruri crescute de anticorpi în convalescență. Aceasta se întâmplă de obicei în oreion, coxsackie și virusuri purtate de artropode.

Un progres semnificativ este introducerea în diagnostic a reacției în lanț a polimerazei (PCR). Utilizând PCR, care amplifică foarte mult o cantitate de acizi nucleici virali, a fost posibil, de exemplu, să fie identificat virusul herpes simplex în LCR la cazurile suspecte de encefalită cu herpes simplex, la scurt timp de la debutul simptomelor. PCR este bine de utilizat în viitor în diagnosticul precoce al unei mari varietăți de infecții virale ale sistemului nervos central (tabelul 15.8).

Biopsia cerebrală

Pentru un diagnostic rapid al unor encefalite virale nu există în prezent un substituent al biopsiei cerebrale. Electroencefalograma, tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară, angiografia sau scintigrafia pot fi de ajutor în direcționarea atenției chirurgului spre aria cerebrală afectată. În absența acestora, biopsia din suprafața inferioară sau medială a lobului temporal este cea mai în măsură să pună diagnosticul. Părerile sunt împărțite asupra siguranței și importanței acestei investigații.

***Tabelul 15.8.* Recoltări pentru diagnosticul virusologic al meningitelor acute sau meningoencefalomielitelor (După Johnson 1982; Jackson și Johnson 1989).**

	Recoltări pentru izolarea virusului / identificare					PCR	Serologie CSF	
	Exsudat faringian	Scaun	LCR	Sânge	Altele	LCR	Stadiul acut	Convalescență
Adenovirus	++[a]	+	--		?[b]	?[b]	+	
Arenavirus								
Coriomeningita limfocitară	--	--	+++	+		?[b]	+	+ 2–3 luni
Enterovirusuri								
Virus polio	+	+++	--	--		++[c,d]	+	+
Coxsackie și echovirusuri[f]	+	+++	+++	--		+	+	+
Herpes virusuri								
Citomegalovirus	--	--	--	--	Urină[a]	+	+[a]	+
Epstein-Barr	+[a]	--	--	--		+	+[a]	+
Herpes simplex								
Tip 1	+[a]	--	+	--	Creier	+++	+[a]	
Tip 2	--	--	+	--	Lichid vezicular	+	+[a]	+
Herpes simiae (B)	--	--	--	--	Lichid vezicular	--	+[a]	+
Herpes varicelo-zosterian	--	--	+	--	Lichid vezicular	+[b]	+[a]	+
Virus urlian	+++	--	++	--	Salivă, urină	?[b]	+	+
Rabdovirusuri								
Rabia	--	--	+	--	Biopsie piele, salivă, creier	?[b]	+	+
Retrovirusuri								
HIV-1	--	--	+	+++		+++[e]	+++	--
HIV-2	--	--	+	+++		?	+++	--
HTLV-1	--	--	+	--		+	+++	--
Togavirusuri	--	--	+	++		+[e]	+	+

[a] Izolare sau anticorpi prezenți poate reprezenta o activare nespecifică.
[b] Prea puține date pentru a indica ajutorul în diagnostic.
[c] În ser/sânge.
[d] De asemeni în scaun.
[e] De asemeni în creier.
[f] Unele serotipuri coxsackie A (în special A1-6) nu pot crește în celule.

Imagistica creierului şi a măduvei spinării

CT şi RMN cerebrale şi medulare sunt extrem de importante în diagnosticul topografic pentru stabilirea naturii şi întinderii leziunii şi a edemului asociat, pentru empieme sub sau epidurale, pentru diagnosticul meningitelor, cerebritelor şi ventriculitelor, pentru detectarea hipertensiunii intracraniene, a hidrocefaliei, a hernierilor cerebrale sau de trunchi, a demielinizărilor şi a altor anomalii anatomice (a se vedea subcapitolul 2.1).

CT este superioară pentru detaliile osose şi calcificări, este mai rapidă şi mai puţin dependentă de starea pacientului. CT repetate pot aduce riscul de cataractă. Rezoluţia RMN este mai mare pentru leziunile parenchimatoase, dar aceasta nu se poate efectua la pacienţii cu pace-makere şi poate fi periculoasă la cei cu clipsuri metalice pe vasele cerebrale.

Diagnosticul diferenţial

Infecţiile virale ale sistemului nervos central trebuie diferenţiate de multe alte situaţii patologice care produc o simptomatologie similară, precum şi alte modificări ale LCR (vezi tabelul 15.7). Diagnoasticul diferenţial al meningitelor virale include şi alte cauze de meningite aseptice, precum meningitele bacteriene parţial tratate, meningita tuberculoasă, infecţii cu spirochete (leptospiroze, borelioze, boala Lyme şi sifilis), meningite fungice, amoebice, neoplazice, granulomatoase şi idiopatice. Mielitele virale trebuie diferenţiate de alte cauze de mielită transversă şi de sindrom Brown-Sequard. Acestea includ compresii spinale prin tumori, abcese, chisturi parazitare sau boli vertebrale.

Diagnosticul diferenţial al poliomielitei paralitice include polineuroradiculopatii postinfecţioase sau autoimune, precum sindromul Guillain-Barré şi paralizia ascendentă Landry, neuropatii metabolice ca în porfiria acută, rabia paralitică, polineuroradiculopatii neoplazice şi cazuri rare precum infecţia cu virus *Herpes simiae* B sau paralizia dată de căpuşe. Absenţa tulburărilor de sensibilitate în poliomielită o diferenţiază de obicei de aceste condiţii patologice.

Diagnosticul diferenţial al encefalitelor virale include alte encefalopatii infecţioase- bacteriene, fungice, cu protozoare şi parazitare; abcese sau tumori cerebrale; encefalopatii toxice sau metabolice; şocul termic. Diagnosticul encefalitelor virale trebuie pus foarte riguros pentru că poate uneori întârzia tratamentul unor afecţiuni curabile care prin neglijare duc la deces.

Tratament

Chimioterapia antivirală

Acyclovir (Zovirax®) şi mai puţin răspândita vidarabină (citozin-arabinozida) s-au demonstrat a fi eficiente în tratamentul encefalitelor cu herpes simplex. Acycloguanozina (acyclovir, zovirax®) este preluat doar de celulele infectate cu herpes simplex şi nu este toxică pentru celulele normale, neinfectate. Datorită acestei nontoxicităţi remarcabile, tratamentul poate fi început cât mai rapid la o suspiciune clinică de encefalită cu herpes simplex, fără a mai aştepta confirmarea prin biopsie cerebrală. Acyclovirul a fost, de asemenea, utilizat pentru encefalita cu herpes zoster, dar nu există încă dovezi clare ale eficienţei lui şi în infecţia cu virus citomegalic. Prezenţa encefalomielitei dată de *Herpes simiae* B, rară dar foarte severă, poate fi tratată cu acyclovir. Ribavirina este eficace împotriva anumitor virusuri ARN, precum cele care produc febra Lassa, febra hemoragică cu sindrom renal şi posibil eficace în febra hemoragică argentiniană, febra hemoragică congo-crimeană şi febra Rift Valley.

Interferonii pot fi folosiţi în administrarea intravenoasă, intratecală sau intraventriculară în tratamentul infecţiei cu virusul rabiei, herpes zoster şi alte encefalite herpetice, dar nu s-a demonstrat eficacitatea lor.

Plasma hiperimunizată adminstată în primele 8 zile de la debut reduce mortalitatea în febra hemoragică argentiniană (cu virus Junin) de la 20–30% la 1–3%. Gammaglobulinele umane s-au dovedit eficace în tratamentul febrei hemoragice congo-crimeană.

Tratamentul simptomatic

Corticosteroizii au fost utilizaţi în cele mai multe encefalomielite, atât pentru combaterea edemului cerebral (în special în encefalita cu herpes simplex), cât şi pentru efectele lor antiinflamatoare. Evidenţele clare ale beneficiului acestora nu au fost obţinute din studiile efectuate, dar nici efectul imunosupresor nu este important din punct de vedere clinic, cu excepţia probabil a unor cazuri de mielite difuze. Corticosteroizii sau ACTH-ul au fost utilizate, de asemenea, în encefalomielitele postinfecţiose şi postvaccinale, dar eficacitatea lor nu este evidentă. Hipertensiunea intracraniană severă poate fi tratată cu manitol intravenos sau ventilaţie mecanică. Îngrijirea generală este aceeaşi ca şi în meningita bacteriană (vezi subcapitolul 15.1) şi în cea tuberculoasă. Crizele epileptice trebuie controlate prin tratament profilactic cu fenitoin, febra trebuie scăzută prin răcirea corpului, insuficienţa respiratorie trebuie tratată prin ventilaţie mecanică şi menţinerea echilibrului acidobazic şi hidroelectrolitic trebuie realizat prin perfuzii de corecţie. Hiponatriemia poate să apară printr-o secreţie inadecvată de hormon antidiuretic.

Poliomielita paralitică

Cei mai mulţi autori recomandă repausul şi chiar uşoară sedare în timpul stadiului preparalitic al "bolii majore", datorită supoziţiei că efortul fizic ar creşte paralizia. Durerile musculare severe şi spasmele sunt tratate cu analgezice uşoare precum salicilaţii şi căldură locală. În timpul fazei de pareză, pacienţii trebuie supravegheaţi atent şi dacă este posibil evaluaţi în vederea apariţiei paraliziei bulbare şi respiratorii ce pune viaţa în pericol. Pacienţii cu tulburări de deglutiţie vor trebui îngrijiţi pentru a preveni aspiraţia. Traheostomia închisă cu tub poate fi evitată printr-o poziţionare atentă, supraveghere permanentă şi aspiraţie. Indicaţiile pentru ventilaţie mecanică sunt declinul progresiv al capacităţii respiratorii la mai puţin de 30–50% din normal, hipoxemia sau tulburările grave de ritm respirator (apnee, respiraţie Cheyne-Stokes) ce sugerează leziuni ale centrilor respiratori. Pareza musculaturii respiratorii fără leziuni bulbare poate fi tratată într-un tanc respirator care nu necesită traheostomie. Uneori pacienţii cu paralizie respiratorie progresivă severă necesită rapid traheostomie şi ventilaţie intermitentă cu presiune pozitivă. Supraventilarea trebuie evitată. Ventilaţia asistată poate fi folosită timp îndelungat, dar pacientul trebuie urmărit şi scos de la aparat cât mai curând după ce starea sa permite decuplarea. Fluctuaţiile severe ale temperaturii corpului şi ale tensiunii arteriale care amintesc de cele din tetanos sau rabie, necesită terapie intensivă. Pacienţii care rămân imobilizaţi la pat pentru multe luni pot dezvolta complicaţii date de această

imobilizare prelungită ca escare, osteomalacie, hipercalciurie cu producție de calculi renali, infecții recurente urinare prin sondaj urinar prelungit, precum și contracturi musculare și retracții tendinoase cu deformări musculoscheletice care vor necesita corecție ortopedică. Unele dintre acestea pot fi prevenite prin mișcări pasive și întinderea articulațiilor. Fizioterapia și psihoterapia sunt necesare în faza de recuperare.

Prognostic și sechele

Meningitele virale au un prognostic bun, dar unii pacienți cu infecții cu HSV-2 au atacuri recurente cu atingerea măduvei spinării sau a nervilor spinali. Procentul deceselor în cazurile de encefalomielită este de 100% în rabie; în encefalita cu herpes simplex (netratată) de 40–75% (mai mare la nou-născuți și la peste 30 de ani); encefalita equină de est 50%; encefalita japoneză 10–40%; rujeolă 10-20%; varicelă 10–30%; encefalita equină de vest 8%; encefalita St. Louis 3%; encefalita California, encefalita Venezuela și oreion mai mică de 1%. Mortalitatea în poliomielita paralitică crește de la 5% la copii mici la peste 20% la adulți. Encefalomielitele postinfecțioase și postvaccinale dau o mortalitate de 15–40%.

Sechelele neurologice apar la 5–75% dintre supraviețuitorii encefalitei japoneze și cu herpes simplex și sunt regăsite mai ales la sugari. Acestea includ retard mental, scăderea memoriei, tulburări de limbaj (inclusiv afazie expresivă), hemipareze, ataxie, distonie, leziuni de trunchi cerebral, de nervi cranieni, convulsii recurente și tulburări variate de comportament și personalitate. Sechelele sunt mai frecvente în encefalita postinfecțioasă. O sechelă neobișnuită după un interval de timp de câțiva ani de la o poliomielită paralitică este caracterizată prin deficit motor progresiv și atrofii musculare, care are unele asemănări cu boala neuronului motor.

Profilaxie

Vaccinarea antirujeolică și antipoliomielitică a eradicat teoretic encefalita dată de aceste virusuri în multe țări. Vaccinarea postexpunere rabică s-a dovedit, de asemenea, eficace în prevenirea encefalitei rabice, iar vaccinul cu celule diploide este utilizat din ce în ce mai mult pentru profilaxia preexpunerii. Vaccinul inactivat în formol din creier de șoarece se utilizează în encefalita japoneză și este produs în Osaka. El pare a fi eficace și are un risc minim de complicații neurologice (1 caz/1 milion). Alte vaccinuri pentru uz uman au fost preparate împotriva altor virusuri purtate de artropode (de exemplu, pentru encefalita de căpușă din Europa).

Seruri hiperimunizate cu gammaglobuline au fost utilizate pentru profilaxie (și în unele cazuri încercări de tratament) în rujeolă, herpes zoster, HSV-2, vaccina, rabie și alte infecții, în grupele de risc. Pacienții imunosupresați, precum cei cu leucemie care sunt contacți cu infecții cu herpes zoster vor primi profilactic imunoglobuline și dacă apar leziuni cutanate vor trebui să primească tratament cu acyclovir pentru a preveni o afectare severă.

Interferonul a fost utilizat cu succes în unele cazuri pentru prevenirea infecțiilor cu herpes, la cei cu risc de infecții cu citomegalovirus, cum sunt cei cu transplant renal. Totuși, studiile nu justifică încă indicarea lui în terapie.

Nașterea prin cezariană înainte de ruptura membranelor la o sarcină la termen (mama având herpes genital) poate preveni o encefalită cu HSV-2 la nou-născut. Dacă leziunile herpetice sunt descoperite în timpul sau după delivrența vaginală, trebuie aplicat acyclovir local pe ochii nou-născutului, care sunt calea de intrare cea mai probabilă.

Controlul vectorilor animali și al rezervoarelor: encefalitele cu virusuri purtate de artropode pot fi controlate prin evitarea și controlul vectorilor artropozi (de exemplu plase pentru țânțari, insecticide etc.), prin controlul speciilor de vertebrate sălbatice rezervoare sau prin imunizarea animalelor domestice precum caii (encefalitele equine de est și de vest), și porcii (encefalita japoneză). Pentru controlul rabiei, principalii vectori sălbatici mamiferi trebuie reduși la număr sau imunizați (de exemplu vulpile sălbatice primesc vaccin oral în momeli). Câinii și pisicile domestice trebuie vaccinați. Pentru prevenirea encefalitelor transmisibile prin animalele de laborator (de exemplu coriomeningita limfocitară de la șoareci și șobolani, *Herpes simiae* B de la maimuțe), acestea trebuie puse în carantină, îngrijite, iar lucrul cu ele trebuie supravegheat.

Sindromul Reye

Este o encefalopatie acută ce afectează copiii între 2 și 16 ani. El este rapid letal în 10–40% dintre cazuri. Caracteristicile definitorii sunt alterarea bruscă a stării de conștiență, creșterea transaminazelor (sau încărcarea grasă a ficatului dacă se efectuează o biopsie) și absența altor boli. Simptomele se dezvoltă în câteva zile după varicelă sau afecțiuni respiratorii ori digestive. Aglomerarea de cazuri (media de vârstă la 11 ani) a fost asociată cu epidemia de gripă B, în timp ce cazurile sporadice (media de vârstă de 6 ani) urmează varicelei, infecției cu coxsackie și alte virusuri. Studii recente din S.U.A. au sugerat o asociere între sindromul Reye și utilizarea salicilaților, dar nu a paracetamolului, în timpul infecției virale. Aceasta a făcut să se interzică aspirina la copiii sub 12 ani, cu excepția celor care au afecțiuni reumatice specifice. În Tailanda, în apariția sindromului Reye a fost implicată aflatoxina. În S.U.A., incidența anuală de sindrom Reye sub 18 ani este de 0,42/100 000 locuitori urbani și 1,8/100 000 locuitori rurali și suburbani.

Copiii prezintă vărsături cu 1–2 zile înainte de a deveni confuzi sau comatoși și necesită internarea în spital. Cei mai mulți sunt afebrili și au hematosplenomegalie fără icter clinic. Febra se dezvoltă mai târziu. LCR este de obicei normal sau conține câteva celule mononucleare. Iritabilitatea, agitația marcată, agresivitatea, delirul sunt urmate de comă și deces în 2–3 zile. Crizele de decorticare și decerebrare și crizele convulsive pot fi parțial atribuite hipoglicemiei care apare în majoritatea cazurilor. Deteriorarea neurologică cu pierderea reflexelor pupilare și oculovestibulare se datorează hipertensiunii intracraniene și comei profunde; aceasta este urmată de deces. Sechelele neurologice sunt comune la supraviețuitori. Concentrația de amoniac este crescută peste limita de 48 µg/dl în majoritatea cazurilor. Modificarea histologică caracteristică este încărcarea grasă a hepatocitelor. Modificările mitocondriale, dar fără leziuni inflamatorii, au fost de asemenea descrise în hepatocite și neuroni.

Diagnosticul diferențial include encefalopatia acută hepatică, în special cea produsă de intoxicații, encefalopatiile infecțioase cum este malaria (de obicei diagnosticată pozitiv pe examenul de sânge în picătură groasă) sau meningoencefalitele bacteriene, virale sau fungice (care prezintă modificări caracteristice ale LCR).

Nu există un tratament specific, dar mortalitatea poate fi redusă prin tratarea hipoglicemiei, edemului cerebral, insuficienței respiratorii, modificărilor hemodinamice și hidroelectrolitice și a altor complicații. Aceste măsuri sunt descrise în subcapitolul 15.1.

Alte infecții virale sau afecțiuni în care virusurile pot juca un rol în patogenia leziunilor neurologice

Panencefalita sclerozantă subacută

Această afecțiune este o formă de encefalită subacută ce afectează copiii și adultul tânăr, datorită persistenței infecției cu virus rujeolos. Acest titlu greoi, prescurtat în mod obișnuit ca PESS, derivă din leucoencefalita subacută și encefalita cu incluzii, acum cunoscute drept aceeași afecțiune.

Etiologie

O cauză infecțioasă a fost de mult suspectată și acum este clară incriminarea virusului rujeolos. Titrul anticorpilor antirujeoloși este extrem de crescut în sânge și LCR; antigenul rujeolos a fost demonstrat în creier, iar virusul a fost uneori izolat, însă cu dificultate. Cei mai mulți copii afectați avuseseră rujeolă la vârste neobișnuit de mici și apoi a existat un interval de aproximatix 6 ani între infecție și debutul encefalitei. Boala poate să apară și la copii vaccinați cu virus atenuat, dar riscul este mult mai mic decât în cazul apariției rujeolei ca atare.

Virusul rujeolos din PESS apare incomplet la nivelul matricei (M) proteice necesare pentru fixarea nucleocapsidei de membrană înainte de înmulțirea sa. Nu se știe dacă absența proteinei M din creier este rezultatul unei anomalii virale sau a gazdei și, dacă ar fi a acesteia din urmă, dacă este moștenită sau dobândită. Se consideră că, în timpul perioadei lungi dintre infecție și boală, acumularea de material viral ar duce la leziuni celulare. Paradoxul dintre prezența unui titru crescut de anticorpi antirujeoloși, exceptând anticorpii antiproteină M, și persistența virusului nu a fost pe deplin explicată. Apariția infecției rujeoloase sub vârsta de 2 ani poate incrimina imaturitatea sistemului imun care ar permite intrarea și persistența virusului în creier.

Anatomie patologică

Așa cum arată și numele său, boala atinge atât substanța cenușie cât și cea albă, cu infiltrare perivasculară și infiltrate celulare difuze, cu distrugeri neuronale, demielinizare și reacție glială variabilă sau scleroză. Incluzii nucleare acidofile nu au fost niciodată evidențiate. Nu au fost găsite leziuni viscerale.

Manifestări clinice

În marea majoritate a cazurilor, debutul este în primele două decade ale vieții, dar poate fi afectat și adultul tânăr. Boala este de două ori mai frecventă la băieți decât la fete. Incidența a scăzut rapid în țările în care se face vaccinarea antirujeolă în masă; incidența anuală în Anglia și Țara Galilor a scăzut de la 20 la 5. PESS rămâne frecventă în estul Europei, Egipt și Liban. Nu există factori predispozanți identificați, copiii imunodeprimați nu au un risc special, dar pot dezvolta o encefalită acută cu incluzii nucleare.

Debutul este extrem de variabil ca desfășurare, dar există, de obicei, o perioadă prelungită de modificări ale comportamentului, de deteriorare a intelectului, de scădere a interesului, toate interpretate ca nevroză. După câteva săptămâni sau luni apar deficitele motorii sau semne neurologice de focar care atrag atenția asupra substratului organic al leziunilor. Apar apoi mișcări involuntare periodice, cele mai comune fiind miocloniile care constau în mișcări stereotipe de ridicare și coborâre a membrelor, frecvent asimetrice, cu o frecvență de 3–6 c/s. Uneori, miocloniile pot duce la cădere bruscă, mai ales la debut. Semnele vizuale pot fi pregnante, cu edem papilar, retinită, atrofie optică și cecitate corticală. Leziunile coroidoretiniene sunt prezente în peste 30% din cazuri. În alte cazuri debutul este relativ brusc, cu absența unui stadiu prodromal. Nu există febră sau alte semne de infecție sistemică.

Mai departe, evoluția bolii este marcată de deteriorare intelectuală, rigiditate, spasticitate și creșterea dependenței de celelalte persoane. 40% dintre bolnavi mor după un an, iar 40% supraviețuiesc până la 2 ani. Poate să apară o perioadă de oprire a evoluției bolii la unii pacienți, cu prelungirea supraviețuirii. Chiar și în aceste cazuri există dovada radiologică de progresie a leziunilor cerebrale; boala este întotdeauna letală.

Investigații de laborator

Examenul LCR pune în evidență creșterea cantității de imunoglobuline și apariția benzilor oligoclonale de IgG, datorită sintezei intratecale de imunoglobuline. Pleiocitoza și proteinorahia nu sunt semnificative. Titrul anticorpilor antirujeoloși în sânge și în LCR este de obicei crescut, dar uneori poate avea și valori normale. În cazul bolii manifeste, electroencefalograma arată descărcări periodice caracteristice, sincronizate cu miocloniile care pot persista și în absența acestora din urmă. CT arată prezența unor hipodensități în substanța albă și existența unei atrofii cerebrale.

Tratament

Nu există încă un tratament eficient pentru PESS. Agentul antiviral inosiplex administrat în cantitate de 100 mg/kg/ zi oral, în doze divizate, poate prelungi supraviețuirea la pacienții cu debutul bolii la o vârstă mai mare și cu evoluție mai lentă. Totuși, studii controlate corect nu s-au putut efectua. Interferonul introdus intraventricular s-a dovedit inductor al unei remisiuni parțiale.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Această afecțiune este determinată de o infecție oportunistă cu virusurile papova, cel mai frecvent fiind implicați virusurile JC sau SV-40. Un număr mare de adulți au anticorpi pentru aceste virusuri, care sunt ubiquitari. Rezervorul de virus SV-40 este maimuța și virusul se transmite prin vechile vaccinuri antipoliomielitice, fără a produce un efect patogen evident. Acest virus este potențial oncogen, dar nepatogen pentru oameni, cu excepția pacienților imunocompromiși.

Afecțiunile ce determină compromiterea sistemului imun sunt bolile limfo- și mieloproliferative, sarcoidoza, alte afecțiuni granulomatoase, SIDA și tratamentul cu imunosupresoare. În aceste condiții pot să apară leucoencefalopatia multifocală progresivă. Cei mai mulți pacienți au peste 50 de ani, dar apariția infecției HIV duce la afectarea frecventă a populației tinere, în special a sexului masculin.

Anatomie patologică

Virusul invadează în special nucleii oligodendrogliei, determinând demielinizarea substanței albe a emisferelor cerebrale în focare multiple. Cerebelul și trunchiul cerebral sunt structuri mai puțin afectate, iar măduva spinării este neafectată. Examenul

microscopic demonstrează formarea de oligodendrocite gigante, cu incluzii eozinofile, iar intranuclear se pot pune în evidenţă particule virale. Antigenele virale JC pot fi identificate prin imunofluorescenţă sau imunohistochimie. Prin studiul ADN-ului viral s-au pus în evidenţă fragmente virale dezintegrate în oligodendrocite, astrocite, celule endoteliele şi în organe extraneurale ca rinichiul, ficatul, splina, ganglionii limfatici.

Tabloul clinic

Debutul este, de obicei, progresiv, cuprinzând semnele afectării emisferice cum sunt pareza membrelor, afazia, modificările de câmp vizual (hemianopsie omonimă). În evoluţia afecţiunii apar modificări de personalitate, deterioarea intelectului, dizartrie, afazie fluentă şi ulterior tetrapareză. Crizele convulsive sunt rare. Nu există semne clinice de afectare sistemică. Oprirea temporară a evoluţiei sau remisiunea parţială sunt obişnuite, pe când evoluţia progresivă duce la deces în 6–12 luni. Deşi sunt înregistrate din ce în ce mai multe cazuri cronice, rata de supravieţuire este în mod excepţional până la 5 ani.

Investigaţii de laborator

Examenul LCR este, de obicei, normal, iar ocazional se poate decela o uşoară pleiocitoză şi proteinorahie. EEG poate decela prezenţa de unde lente bilateral. CT poate arăta la început modificări minore sau uneori deceleează leziuni întinse de hipodensitate care nu se încarcă cu substanţă de contrast şi sunt situate în substanţa albă. RMN este mult mai utilă decât CT. Titrul anticorpilor din ser nu este util în diagnostic, dar răspunsul imun din LCR nu a fost complet evaluat. Diagnosticul poate fi confirmat numai prin biopsia cerebrală din substanţă albă. Această metodă ajută la diferenţierea leziunilor de cele din limfom şi mai rar de o encefalită cu herpes simplex care atinge substanţa albă.

Tratament

Nici un tratament nu are o valoare dovedită, dar citozin-arabinozida poate duce la o remisiune parţială.

Panencefalita rubeolică progresivă

Este o afecţiune foarte rară care apare ca urmare a unei rubeole congenitale sau după o rubeolă în prima copilărie. Această complicaţie apare la aproximativ 10 ani de la boala iniţială şi se caracterizează prin retard mental progresiv, însoţit de tulburări de comportament, convulsii, ataxie, spasticitate, atrofie optică sau degenerare maculară. Modificările anatomopatologice sunt ale unei encefalite cu infiltrat perivascular. LCR poate arăta o creştere a celularităţii sau a albuminei, o creştere a gammaglobulinelor şi anticorpilor antirubeolici mai mult decât în ser, sugerând producţia locală de anticorpi în sistemul nervos central. EEG poate arăta modificări similare cu cele văzute în panencefalita sclerozantă subacută. Mecanismul responsabil pentru apariţia acestor modificări este necunoscut şi de aceea nu există tratament specific.

Sindromul Vogt-Koyanagi-Harada

Cauza acestui sindrom rar se consideră a fi o reacţie autoimună inflamatorie ca răspuns la un virus neidentificat. Leziunile afectează ţesuturile care au o origine embriologică comună: uvea, leptomeningele, melanoblastele, pigmenţii retinieni şi pigmenţii labirintului auditiv, originare din crestele neurale. Semnele dermatologice cuprind pete albicioase la nivelul genelor şi sprâncenelor, pe pielea scalpului, alopecie şi vitiligo. Manifestările neurologice includ: meningoencefalită, creşterea presiunii intracraniene, surditate senzorială, tinitus, nistagmus, ataxie, pareze oculare şi deficite neurologice de focar. Semnele oculare sunt uveita cu dureri şi fotofobie, inflamaţia globilor oculari, retinopatie şi scăderea acuităţii vizuale. Aceste simptome tind să se autolimiteze în timp, dar pot determina sechele permanente oculare sau neurologice. Steroizii şi imunosupresoarele au fost utilizate pentru a limita progresia unor simptome.

Neuromiastenia epidemică

Existenţa acestei afecţiuni, uneori cunoscută ca encefalită mialgică benignă sau epidemică, este negată de unii autori, dar apare cu incidenţă crescută după o infecţie virală. Simptomele principale sunt cefaleea, febra, durerile musculare, modificările psihice precum astenia, depresia şi posibil reacţii isterice. Pot să apară simptome respiratorii şi limfadenopatii. Paralizii tranzitorii oculomotorii, paralizii periferice, modificări de reflexe şi modificări de sensibilitate au fost înregistrate la unii pacienţi consideraţi a avea această afecţiune. LCR este normal. Limfocite anormale au fost găsite în sângele periferic la unii pacienţi, dar nu s-a izolat nici un agent etiologic infecţios specific, deşi enterovirusurile coxsackie B au fost implicate în unele cazuri.

Cauze virale ale bolilor psihice

Modificările cognitive sunt frecvente la pacienţii cu encefalită. Gripa, mononucleoza infecţioasă şi hepatita infecţioasă sunt uneori urmate de sechele psihice, în special reacţii depresive. Psihoza după encefalita letargică a fost raportată ocazional.

Alte posibile infecţii virale în care sistemul nervos central este afectat

Encefalomielita acută diseminată este descrisă în capitolul 9. Sindromul Reye este descris mai sus. Meningita Mollaret este descrisă în subcapitolul 15.1.

Bibliografie

Aurelius, E., Johannson, B., Skoldberg, B., Staland, A., and Forsgren, M. (1991). *Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid.* În: *Lancet* 337, 189-92.

Behan, P.O. and Behan, W.M.H. (1988). *Postviral fatigue syndrome.* În: *Critical Reviews in Neurobiology* 4, 157-78.

Boos, J. and Esiri, M.M. (1986). *Viral encephalitis: pathology, diagnosis and management.* În: *Blackwell Scientific Publications*, Oxford.

Brown, F. and Wilson, G. (ed.)(1984). *Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity.* (7th edn). În: *Vol. 4. Edward Arnold*, London.

Christie, A.B. (1980). *Infectious diseases: epidemiology and clinical practice.* (3rd edn). În: *Churchill Livingstone*, Edinburgh.

Corey, L. and Spear, P.G. (1986). *Infections with herpes simplex and viruses.* În: *New England Journal of Medicine* 314, 686-91, 749-57.

Griffiths, J.F. (1985). *SSPE and lymphocytes.* În: *New England Journal of Medicine* 313, 952-3.
Ho, D.D., *et al.* (1985). *Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome.* În: *New England Journal of Medicine* 313, 1493-7.
Jackson, A.C. and Johnson, R.T. (1989). *Aseptic meningitis and acute viral encephalitis.* În: *Handbook of clinical neurology.* Vol. 12 (56), Viral diseases. (eds. P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans, and R.R. McKendall), pp. 125-48, Elsevier, Amsterdam.
Johnson, R.T. (1982). *Viral infections of the nervous system.* În: *Raven Press,* New York.
Johnson, R.T., *et al.* (1985). *Japanese encephalitis: immunocytochemical studies of vital antigen and inflammatory cells in fatal cases.* În: *Annals of Neurology* 18, 567-73.
Kennedy, P.G.E. (1990). *The role of molecular techniques in studying viral pathogenesis in the nervous system.* În: *Trends in Neuroscience* 13, 424-31.
Kennedy, P.G.E. (1990). *The widening spectrum of infectious neurological disease.* În: *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 53, 629-32.
Kennedy, P.G.E. and Johnson, R.T. (1987). *Infections of the nervous system.* Butterworths, London.
Krupp, L.B., Lipton, R.B., Swerdlow, M.L., Leeds, N.E., and Llena, J. (1985). *Progressively multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiological features.* În: *Annals of Neurology* 17, 344-9.
Mims, C.A. and White, D.O. (1984). *Viral pathogenesis and immunology.* În: *Blackwell Scientific Publications,* Oxford.
Pattison, E.M. (1965). *Uveomeningoencephalitic syndrome (Vogt-Koyanagi-Harada).* În: *Archives of Neurology* 12, 197-205.
Price, R.W. and Plum, F. (1978). *Poliomyelitis.* În: *Handbook of clinical neurology.* (eds. P.J. Vinken, G.W. Bruyn and H.L. Klawans). Vol. 34, pp. 93-132, North Holland, Amsterdam.
Resnick,L., di Marzo-Veronese, F., and Schupbach, J. (1985). *Intrablood-brain barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex.* În: *New England Journal of Medicine* 313, 1498-504.
Scheld, W.M., Withley, R.J., and Durack, D.T. (ed.) (1991). *Infections of the central nervous system.* În: *Raven Press,* New-York.
Towsend. J.J. *et al.* (1975). *Progressive rubella panencephalitis-late onset after congenital rubella.* În: *New England Journal of Medicine* 292, 990-3.
Tyler, K.L. and Fields, B.N. (1988). *Pathogenesis of viral infections.* În:Virology, (ed. B. Fields et al.) (2nd edn). pp. 191-239. Raven Press, New-York.
Withley, R.J., *et al.* (1986). *Vidarabine versus Acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis.* În: *New England Journal of Medicine* 314, 149.

15.3. Manifestări neurologice în infecția cu virusul imunodeficienței umane tipul 1

R.K.H. PETTY ȘI P.G.E. KENNEDY

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Manifestările neurologice sunt frecvente în infecția cu HIV-1 (tabelul 15.9). Acest virus este membru al grupului lentivirus din familia retrovirusurilor. El are tropism pentru două tipuri de celule: linia macrofag-monocit (în sistemul nervos central omologul lor este microglia) și limfocitele T helper; manifestările neurologice rezultă din infecția combinată a celor 2 tipuri celulare.

Evoluția bolii poate fi divizată în 3 etape: infecția primară; perioada asimptomatică în care pot apărea unele modificări mediate imunologic; în final, stadiul în care modificările legate de infecția macrofagelor și imunosupresia sunt evidente. Manifestările neurologice vor fi discutate în evoluție și în funcție de patogenie.

Infecția primară

O afectare apare probabil la majoritatea indivizilor în momentul infecției primare. În cele mai multe cazuri aceasta este asemănătoare febrei "glandulare", dar într-o minoritate, aproximativ 10%, apar și fenomene neurologice.

Meningita

Cea mai frecventă manifestare este meningita aseptică. LCR arată o pleiocitoză cu limfocitoză, iar virusul poate fi izolat din lichid. Nu există nici un semn neurologic care să distingă acest tip de meningită de alte meningite virale, deși semne generale de acompaniament grupate ca febră "glandulară" pot face o oarecare diferențiere. Câțiva pacienți pot dezvolta în asociere mono- sau polineuropatie craniană, cea mai frecventă fiind atingerea perechii a VII-a, care trebuie să ridice suspiciunea de seroconversie HIV-1.

Encefalita

Un număr mic de pacienți dezvoltă semnele unei encefalite, de asemenea, clinic nediferențiată de alte encefalite virale, cu o limfocitoză medie în LCR (20–30 de limfocite/mm^3) și un traseu EEG sugestiv pentru encefalită. Virusul poate fi izolat din LCR la unii pacienți și poate permite diagnosticul înainte de seroconversie, care poate fi întârziată cu 6 luni sau chiar mai mult după infecție. Recuperarea completă poate fi așteptată și de la meningită și de la encefalită în circa 2–3 săptămâni.

Aceste afecțiuni sunt indicii clare ale invaziei sistemului nervos central de către HIV-1. Nu este clar dacă invazia timpurie a sistemului nervos central apare la toți pacienții, doar o mică parte sunt simptomatici, sau dacă simptomele infecției primare diferă de la un pacient la altul. Afectarea timpurie a sistemului nervos central poate predispune la boala tardivă a sistemului nervos central și la o progresie foarte rapidă. Rolul azidotimidinei (AZT), agent antiretroviral, în acest stadiu este incert; nu există o evidență că utilizarea acestui agent afectează virusul sau titrul de anticorpi.

Manifestări rare

Manifestări rare asociate cu seroconversia au inclus cazuri izolate de angeită cerebrală și rabdomioliză acută care au fost fatale, mielită transversă și amiotrofie neuralgică care s-au remis parțial, și neuropatie inflamatorie Guillain-Barré cu recuperare completă.

Manifestările neurologice ale infecției asimptomatice

După manifestările primare, pacienții intră în faza asimptomatică. Este clar că în acest stadiu al infecției se produc modificări imunologice cu scăderea numărului de limfocite CD_4 și

creşterea celor CD_8, cu creşterea policlonală a imunoglobulinelor în ser şi scăderea capacităţii de răspuns a limfocitelor T. Acestea se presupun a fi asociate cu modificările mediate imunologic, care sunt observate în acest stadiu al bolii. Ele includ purpura trombocitopenică, prezenţa de activitate anticoagulantă lupus-like şi artropatie seronegativă, ca şi alte manifestări neurologice.

Meningita aseptică

O meningită cronică aseptică poate fi demonstrată la peste 40% dintre pacienţi. Se descrie o pleiocitoză moderată în LCR, rar peste 100 de limfocite/mm^3, cu o uşoară creştere a proteinelor şi hipergammaglobulinemie. Glicorahia este normală. Benzile oligoclonale pot fi detectate în LCR şi pot avea o specificitate anti HIV-1. Sudiile post-mortem, pe pacienţii care au decedat în această perioadă, majoritatea narcomani, au arătat o meningită limfocitară, neasociată cu detectarea virusului HIV-1. Existenţa modificărilor lichidiene la o proporţie foarte mare dintre pacienţii asimptomatici trebuie reţinută pentru a interpreta în dinamică diferitele probe LCR în diverse stadii ale infecţiei.

Polimiozita

O miopatie inflamatorie necrozantă poate apărea şi este clinic nediferenţiabilă de polimiozită. Pacienţii se prezintă cu o miopatie proximală dureroasă cu durata de câteva luni, cu creşterea nivelului seric de creatinkinază şi o electromiogramă (EMG) cu modificări de tip miopatic. Biopsia musculară, esenţială pentru diagnostic, arată fibre musculare necrozate cu infiltrat celular limfocitar CD_8 şi macrofage care pot prezenta antigen HIV-1. Acumularea de nemalină este de obicei predominantă, iar infiltratul inflamator nu este obligatoriu. Aceste caracteristici ridică întrebarea dacă modificările trebuie privite ca o polimiozită sau ca o entitate distinctă specifică HIV-1. Patogeneza este obscură; HIV-1 nu a fost detectat în fibrele musculare. Tratamentul cu prednisolon în dozele utilizate pentru polimiozită poate produce răspuns clinic bun şi nu există dovezi că ar produce un risc mai mare al infecţiilor oportuniste sau accelerarea declinului funcţiilor imunologice.

Neuropatiile inflamatorii

Există o creştere a incidenţei polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice la pacienţii infectaţi cu HIV-1, dar nu este clar dacă acelaşi lucru este valabil şi pentru polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré). Tabloul clinic al ambelor afecţiuni este identic cu cel al subiecţilor seronegativi. Studiile asupra vitezei de conducere nervoasă confirmă neuropatia demielinizantă, dar examenul LCR arată în plus o uşoară creştere a conţinutului proteic şi o pleiocitoză moderată, ceea ce se distinge de sindromul Guillain-Barré. Acest fapt poate reflecta o patogeneză diferită sau o caracteristică a meningitei limfocitare cronice subclinice despre care s-a menţionat anterior. Biopsia de nerv arată demielinizare cu un infiltrat inflamator cu limfocite CD_8 şi macrofage. Pacienţii se pot vindeca spontan, dar tratamentul cu plasmafereză sau gammaglobuline a fost raportat ca fiind benefic.

Declinul intelectual subclinic

Apariţia unui declin intelectual subclinic rămâne nedescoperit şi anomaliile din faza asimptomatică sunt discrete. Demenţa manifestă nu se dezvoltă în absenţa imunosupresiei. Poate fi anticipată prezenţa unor modificări identificabile având în vedere invazia timpurie a sistemului nervos central de către virusul HIV-1. Există date neuropatologice (cele mai multe de la consumatorii de droguri) despre meningita cronică limfocitară cu infiltrat mononuclear perivascular, uneori insuficient de intens pentru a fi numit vasculită şi în plus apare o paloare difuză a substanţei albe cu proliferare astrocitară şi microglială care se regăsesc şi la pacienţii fără semne neurologice. HIV-1 poate fi decelat într-un număr mai mic din aceste leziuni şi s-a considerat că aceste modificări stau la baza leucodistrofiei şi a mineralizării vasculare observată tardiv în encefalita HIV-1 (a se vedea mai jos). În plus, virusul poate fi izolat din LCR la pacienţii asimptomatici, şi aceasta reflectă replicarea continuă în creier. CT şi RMN cerebrale pot demonstra atrofia cerebrală care poate apărea în proporţie foarte mare la pacienţii fără semne neurologice.

Tabelul 15.9. **Manifestări neurologice în infecţia cu HIV-1**

În momentul seroconversiei
Meningită
Encefalită
Mono- şi polineuropatii craniene
Rare:
Angeite
Rabdomioliză
Mielită transversă
Amiotrofii neuralgice
Polineuropatie inflamatorie acută
Perioada asimptomatică
Meningita aseptică
Polimiozită
Polineuropatie demielinizantă cronică inflamatorie
Neuropatie senzitivă axonală subclinică
Nedovedite:
Polineuropatie inflamatorie acută
Deficienţe intelectuale
Infecţia HIV-1 simptomatică (SIDA)
Efecte directe ale HIV-1
Modificări motorii şi cognitive asociate infecţiei HIV-1
Neuropatie periferică
Miopatie
Mielopatie
Infecţii
Toxoplasmoză
Meningită criptococică
Infecţie micobacteriană
Neurosifilis
Leucoencefalopatia multifocală progresivă
Herpes virusuri, în special virusul citomegalic
Tumori
Limfoame primare cerebrale
Sarcom Kaposi secundar
Limfoame sistemice secundare
Boli cerebrovasculare
Endocardită bacteriană
Endocardite nebacteriene

Totuşi, nu există nici o corelaţie între modificările patologice şi radiologice, pe de o parte, şi deficitele neuropsihologice înregistrate de anumiţi autori în perioada asimptomatică pe de altă parte şi s-a dovedit dificilă demonstrarea acestor modificări în progresie. Modificările au inclus tulburări în memoria verbală, în procesul de învăţare, şi chiar ale potenţialelor evocate (cel mai adesea P 300). Alţi autori n-au găsit nici o evidenţă a unui declin intelectual timpuriu şi nici modificări ale funcţiilor neurologice la pacienţii seropozitivi faţă de lotul de control. Aceste anomalii subclinice, decelate la o parte dintre pacienţi, pot fi legate de o seroconversie foarte timpurie. Unele studii longitudinale au sugerat progresia acestor modificări în timp la pacienţii asimptomatici, dar aceasta nu este universal acceptată.

Neuropatia senzitivă

Există evidenţe clare utilizând testarea pragului senzitiv pentru existenţa unei afectări neuropatice senzoriale subclinice în timpul fazei asimptomatice şi aceasta a fost legată de pacienţii cu un nivel relativ crescut de CD_4 şi scăzut de limfocite CD_8. Nu este clar dacă aceste modificări sunt începutul neuropatiei senzitivo-motorii ce apare la pacienţii cu sindrom al imunodeficienţei umane dobândite (SIDA) (a se vedea mai jos).

S-a sugerat că toţi pacienţii prezentând simptomele anterior amintite trebuie examinaţi pentru infecţia cu HIV-1. Acest lucru trebuie să fie reţinut de practicieni şi să fie luate în calcul şi vârsta pacientului, datele locale de epidemiologie HIV, riscul estimat şi faptul că diagnosticul timpuriu al infecţiei permite un tratament profilactic cu azidotimidină pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii, ca şi pentru reducerea riscului de răspândire a infecţiei.

Manifestări neurologice în SIDA

Semnele neurologice sunt frecvente când numărul de limfocite CD_4 din sângele periferic scade până la $500/mm^3$. Este important de recunoscut că majoritatea modificărilor neurologice apar la un nivel cunoscut de imunosupresie (judecând după nivelul de CD_4 din sângele periferic); toxoplasmoza cerebrală este neobişnuită, de exemplu, la un nivel de limfocite CD_4 mai mare de $150–200/mm^3$.

Aproximativ 80–90% dintre pacienţii cu SIDA vor dezvolta simptome neurologice de diferite tipuri, 50% au deficite neurologice şi peste 20% prezintă patologie neurologică legată de SIDA. Pot fi atinse toate nivelurile nevraxului; mecanismele patologice sunt diferite dar pot fi divizate, în mare, în infecţii oportuniste, neoplasme şi modificări considerate a fi date în mod direct de prezenţa HIV-1 în sistemul nervos central. Când examinăm un pacient cu SIDA este important să ne reamintim că în această boală nu se respectă regula lui Occam; diagnosticele şi patologiile multiple sunt regulă. Mai mult, imunosupresia poate modifica tabloul afecţiunii. Este, de asemenea, important de recunoscut că delimitarea între disfuncţiile focale şi difuze nu este utilă întotdeauna în SIDA; de exemplu, toxoplasmoza poate da o leziune difuză encefalopatică necrozantă fără leziuni focalizate, iar encefalita HIV-1 poate fi asociată cu prezenţa unor leziuni focale. În final, în tratamentul acestor pacienţi este important să se identifice patologia locală a afecţiunii; incidenţa toxoplasmozei şi a criptococozei variază larg în S.U.A. şi Europa, iar rezultatele studiilor nu sunt obligatoriu de aplicat în practica proprie.

Boli determinate direct de infecţia cu HIV-1

Complexul cognitiv-motor asociat infecţiei HIV-1

Deficitul intelectual în diverse grade este frecvent întâlnit în infecţia HIV-1. Acesta este legat, la majoritatea pacienţilor, de factori precum afecţiuni sistemice intercurente, infecţii, medicamente, depresie şi malnutriţie, dar rămân unele deficite în care există o progresie a deteriorării asociată cu simptome neurologice în care nu se poate găsi o cauză. Modelul deficitului intelectual este de obicei "subcortical" (a se vedea mai jos) şi este etichetat cu denumiri ca "boala organică a creierului legată de SIDA", "demenţă asociată HIV-1" sau "complexul demenţial SIDA"; este important de recunoscut că acesta este un sindrom clinic, posibil cu o varietate de mecanisme patopsihologice asociate cu un număr mare de modificări patologice. Termenul de complex cognitiv-motor asociat infecţiei cu HIV-1 (HCMC) va fi utilizat aici fără a fi legat de o anumită patogeneză şi este cel mai utilizat termen pentru acest sindrom clinic. Incidenţa HCMC nu este stabilită. Studii încrucişate, care au folosit diferite criterii de selecţie, sugerează prezenţa la peste 70% dintre bolnavi, dar date mai recente sugerează o incidenţă de 10% sau chiar mai mică la pacienţii cu SIDA.

Anatomie patologică şi patogeneză

Modificări nespecifice, precum atrofia şi glioza difuze au fost găsite la marea majoritate a celor cu progresie spre SIDA. O leucoencefalopatie caracterizată prin paloare difuză cu distrugerea mielinei şi fagocitoză şi o astrocitoză reactivă mai marcate în centrul semioval sunt observate în peste 40% din cazuri. În unele cazuri aceste schimbări sunt multifocale, sugerând o componentă vasculitică. Celule multinucleate gigante au fost observate în asociere cu aceste procese.

"Encefalita" HIV-1, regăsită la peste 40% dintre cazuri, este caracterizată prin celule gigante multinucleate cu infiltrate multifocale perivasculare cu macrofage şi noduli microgliali formaţi din numeroase microglii şi macrofage conţinând virus HIV-1. Acestea sunt cel mai frecvent observate în substanţa albă, trunchiul cerebral şi ganglionii bazali. În plus, pacienţii prezintă o reducere a numărului de neuroni din cortexul frontal, nu neapărat în asociere cu una din modificările anterioare. Rata distrugerii neuronale în creier este încă studiată, dar această pierdere nu a fost găsită la pacienţii seropozitivi asimptomatici.

În final este important, când descriem sindromul cognitiv motor (HCMC), să recunoaştem că aceste modificări sunt suprapuse peste altele la toţi pacienţii autopsiaţi, incluzând encefalita cu citomegalovirus (25–69%), toxoplasmoza (20–60%), tumori inclusiv limfoamele cerebrale primare şi limfoamele nonhodgkiniene (5% sau mai mult) şi infarcte (peste 20%), una sau mai multe afecţiuni complicând diagnosticul la majoritatea pacienţilor.

Este, de asemenea, recunoscut că în timp ce poate exista o relaţie de suprapunere între sindromul cognitiv-motor, encefalita cu celule gigante HIV-1 specifică, şi modificările din substanţa albă, toate trei pot apărea şi independent şi nici una din aceste leziuni să nu fie sigur corelată cu starea clinică a pacientului; unii pacienţi cu demenţă gravă au leziuni minime în sistemul nervos central decelate la autopsie şi alţii cu modificări anatomo-patologice severe nu au prezentat semnele demenţei în timpul vieţii. Aceste diferenţe au dus la speculaţii despre mecanisme patogenice decelate în aceste leziuni; cea mai răspândită ipoteză este cea a infecţiei liniei monocitare care prin mişcarea lor prin creier duc la infectarea macrofagelor din sistemul nervos central şi a celulelor gliale.

În stadiile iniţiale ale bolii, rata replicării este lentă şi există modificări patologice minime sau chiar absente în sistemul nervos central. Pe măsură ce imunosupresia progresează, două procese apar: primul, o infectivitate în creştere a celulelor microgliale din sistemul nervos central, şi al doilea, legat de procese infecţioase ce apar în sistemul nervos central secundar imunosupresiei şi care determină intrarea suplimentară de monocite infectate şi macrofage în sistemul nervos central, ceea ce creşte încărcarea cu virusuri la acest nivel. Acestea ca şi prezenţa de monocite şi macrofage

activate duc la manifestările clinice şi neuropatologice prin mecanisme variate. Acestea includ acţiunea proteinelor virale ca atare, în special gp 120 care a fost evidenţiată *in vitro* ca fiind toxică pentru culturile neuronale, producând liză neuronală. Proteinele virale pot, de asemenea, acţiona ca falşi neurotransmiţători (gp 120 are similitudini cu polipeptidul intestinal vasoactiv VIP). Limfokinele, precum factorul de necroză tumorală α (TNFα), pot produce demielinizare iar alţi produşi de activare macrofagică, precum acidul quinolinic, pot fi toxici pentru mielina din sistemul nervos central şi, în plus, acţionează ca excitotoxine. Proteinele virale au fost identificate, deşi nu foarte exact, în celulele endoteliului vascular şi infectarea lor poate duce la ruperea barierei hematoencefalice, ceea ce produce disfuncţii neuronale. Este evident că infecţia paralelă a sistemului nervos central cu alţi agenţi, ca citomegalovirusurile, poate creşte rata de replicare a HIV-1 şi astfel creşte efectul distructiv prin mecanismele menţionate anterior. Până acum nu există date convingătoare *in vivo* a infecţiei directe a celulelor gliale sau neuronilor cu virus HIV-1.

Tabloul clinic

Simptomele iniţiale sunt nespecifice şi includ lentoarea gândirii, neadaptarea la condiţiile sociale şi lipsa de interes general. Acestea sunt lent progresive de-a lungul mai multor luni şi studii neuropsihologice indică un model primar subcortical al deficitelor: bradifrenie, lipsa concentrării, deficite de atenţie, scăderea coordonării vizuo-motorii şi deficite de memorie. Simptomele disfuncţiei corticale cum sunt agnozia, afazia şi apraxia sunt neobişnuite. Mai târziu, apar semne neurologice precum leziuni oculomotorii, spasticitate, ataxie şi mişcări involuntare. Pacienţii în stadiu terminal prezintă mutism, stare vegetativă, parapareză şi incontinenţă. Boala, de obicei, evoluează spre demenţă severă în câteva luni. Nu există studii clare privind legătura dintre demenţă şi vreunul dintre semnele de deficit intelectual din faza asimptomatică a infecţiei discutate anterior. Nu există teste diagnostice, pentru că imagistica, examenul LCR şi EEG arată doar modificări nespecifice şi diagnosticul este de excludere a unor intoxicaţii medicamentoase, a unor deficienţe metabolice, a unor otrăviri, infecţii, tumori sau boli depresive. HCMC apare în cortexul unei imunosupresii severe şi diagnosticul ar trebui pus cu atenţie mare în stadiile iniţiale ale afecţiunii unde pot exista şi alte posibilităţi de diagnostic alternativ.

Nu există terapii eficiente dovedite pentru HCMC la adult, observându-se doar o ameliorare temporară şi modestă a parametrilor neuropsihologici după tratamentul cu azidotimidină sau alte medicamente antiretrovirale. Aceste tratamente pot determina îmbunătăţirea stării generale mai mult decât efecte asupra mecanismului principal al afecţiunii. Un studiu simplu retrospectiv din Olanda a sugerat o scădere a incidenţei HCMC după introducerea azidotimidinei şi unele studii longitudinale susţin utilizarea ei în HCMC. Penetrarea azidotimidinei în creier şi LCR este mică, iar doza optimă nu este încă stabilită şi poate fi mult mai mare decât cea utilizată curent în tratamentul SIDA. În cazul copiilor există un răspuns mai evident la tratament, dar nu există o explicaţie clară a acestui fapt.

Mielopatia HIV-1

Există trei tipuri distincte de mielopatie descrise în infecţia HIV-1. Primul este mielopatia vacuolară la care modificările neuropatologice sunt similare cu cele din degenerescenţa subacută a măduvei combinată cu vacuolizarea cordoanelor laterale şi posterioare. Tabloul clinic cuprinde o parapareză spastică-ataxică subacută, cu evoluţie progresivă, frecvent cu nivel de sensibilitate, iar diagnosticul se bazează pe excluderea unor procese compresive sau a unui proces de meningită cronică. A fost descrisă o raţie anormală de metilare a LCR, aşa cum se observă în avitaminoza B_{12}, deşi nu există evidenţa unei avitaminoze B_{12} şi cauzele rămân încă neelucidate. Aceste modificări nu sunt asociate cu encefalopatia HIV-1 sau cu leucoencefalopatia şi apar ca o boală distinctă. Este interesant de reţinut că modificări similare au fost descrise rar la pacienţii neinfectaţi cu HIV, dar care au fost imunosupresaţi prin alte mecanisme.

Al doilea tip constă în degenerescenţă la nivelul tractului gracilis care are ca rezultat apariţia mersului ataxic prin dezaferentare; poate să apară după necroza ganglionilor spinali şi a rădăcinilor posterioare şi a fost găsită la anumite persoane infectate cu citomegalovirus.

În al treilea tip, modificările caracteristice infecţiei cu HIV-1, caracterizate prin celulele gigante multinucleare găsite în creier, se pot extinde şi la nivelul măduvei spinării. Acestea apar mai frecvent la copil decât la adult. Caracteristicile clinice sunt, de asemenea, nespecifice şi diagnosticul este unul de excludere.

Afectarea nervilor periferici

A treia entitate clinică majoră legată direct de infecţia cu HIV-1 este o neuropatie senzitivo-motorie axonală difuză. Aceasta se poate dezvolta în faza asimptomatică, dar cu cât imunosupresia devine mai severă, neuropatia apare mai frecvent, afectând peste 50% dintre pacienţi după semnele clinice şi peste 90% dintre pacienţi după criterii neurofiziologice. Cauza acestei neuropatii nu este clară; studiile anatomopatologice arată o axonopatie distală cu infiltrate cu macrofage proximal, în nervii periferici. În acest stadiu al bolii, pacienţii au pierdut considerabil în greutate, sunt pe o terapie cu multiple medicamente şi pot fi infectaţi cu numeroase alte microorganisme, toate acestea putând fi factori patogenici. Simptomele sunt reprezentate de disestezii distale lent progresive însoţite de deficit motor şi areflexie. Simptomele senzitive pot conduce la invalidări, deşi este neobişnuit pentru pacienţi să devină incapabili să meargă datorită pierderii sensibilităţii. Simptomele vegetative pot apărea, probabil datorită afectării fibrelor subţiri, evidente la peste 50% dintre pacienţi. Tratamentul este dificil şi implică tratarea tuturor cauzelor potenţial reversibile menţionate anterior. Sunt descrise cazuri de evoluţie favorabilă o dată cu introducerea agenţilor antiretrovirali ca azidotimidina, dar tratamentul este direcţionat către ameliorarea simptomelor cu droguri ca fenitoinul, carbamazepina sau alte tehnici cum ar fi stimularea nervoasă transcutanată.

Miopatia HIV-1

O astenie musculară difuză este aproape intotdeauna decelată în cazurile avansate de SIDA. La majoritatea pacienţilor aceasta apare datorită caşexiei asociate cu neoplazia şi infecţiile multiple, dar există şi evidenţele unor leziuni mici date de HIV-1. Aceasta trebuie deosebită de miopatia produsă de AZT descrisă mai jos şi de miopatia inflamatorie ce apare în perioada asimptomatică. Pacienţii se prezintă cu mialgii proximale, slăbiciune, niveluri serice crescute ale creatinkinazei. EMG poate arăta modificări de tip miopatie şi biopsia relevă degenerarea miofibrilelor, incluzii citoplasmatice, depozite de nemalină şi scăderea numărului de miofibrile. Etiologia acestei miopatii şi relaţia ei precisă cu alte miopatii descrise în infecţia cu HIV-1 rămâne necunoscută. Din punct de vedere practic, o miopatie va trebui suspectată la orice pacient cu slăbiciune musculară sau la care este pus diagnosticul de boală consumptivă sau sindrom

consumptiv HIV-1. Dacă pacientul primeşte AZT, medicamentul trebuie oprit, iar dacă pe biopsie se observă modificări inflamatorii, o terapie steroidică va trebui iniţiată.

Boli infecţioase în SIDA

Toxoplasmoza

Toxoplasmoza, datorată reactivării unei infecţii latente, este cea mai obişnuită infecţie oportunistică a sistemului nervos central la pacienţii cu SIDA, în Marea Britanie apărând la 10–15%, în Franţa şi sudul Statelor Unite procentul fiind mai mare. Ea se dezvoltă de obicei când limfocitele CD_4 scad sub 150/mm^3 sau mai mult. Tabloul simptomatic este, de obicei, dominat de semnele date de un proces expansiv cu evoluţie lentă şi cuprinde cel mai frecvent hemipareza şi ataxia însoţite de febră, cefalee şi convulsii. Cazurile fulminante pot prezenta o encefalopatie difuză, fără semne de focar. Diagnosticul se bazează pe asocierea dintre aspectul clinic şi neuroimagistică, care arată leziuni unice sau multiple iodofile, în formă de inele pe CT, mai ales la utilizarea unei doze duble de contrast, sau prin utilizarea RMN când este disponibil; acesta decelează leziunile multiple într-o proporţie mai mare de pacienţi. Tratamentul este dificil. La pacienţii cu istoric convingător şi leziuni multiple, se obişnuieşte să se trateze toxoplasmoza şi să se aştepte un răspuns clinic care ar trebui să apară din prima săptămână, în speranţa evitării unei biopsii cerebrale. Dacă există un edem cerebral sever, se poate administra dexametazonă în doze divizate, de 12–16 mg/zi, dar care poate conduce la o progresie a unor abcese cerebrale date de alte microorganisme. La cei cu un istoric atipic sau cu o singură leziune la CT, unii clinicieni preferă un tratament de probă pentru toxoplasmoză şi efectuează biopsie cerebrală doar la pacienţii care nu răspund la terapie, în timp ce alţii fac biopsie de la început. În această situaţie, studiile post-mortem şi biopsia cerebrală indică un grad ridicat de eroare; leucoencefalopatia multifocală progresivă şi limfoamele sunt cele mai frecvente leziuni descoperite. Nu există metode alternative de diagnostic pentru confirmarea toxoplasmozei; serologia din sânge şi LCR nu este de mare ajutor, existând o mare posibilitate de reacţii fals pozitive, dar şi fals negative, în timp ce utilizarea reacţiei în lanţ a polimerazei (PCR) pentru identificarea ADN-ului toxoplasmei în sânge sau LCR are o valoare nedovedită. Mai mult, datorită edemului cerebral, puncţia lombară este contraindicată la majoritatea pacienţilor.

Terapia de primă intenţie este o combinaţie între pirimetamină (50–100 mg/zi) şi sulfadiazină (4 g/zi) cu acid folic (20 mg/zi). Cu acest tratament rata de răspuns este de peste 80%. Ulterior va trebui făcută o profilaxie îndelungată cu pirimetamină 25 mg/zi şi sulfadiazină 2 g/zi, deoarece studiile arată la toţi pacienţii trataţi o evoluţie a leziunilor microscopice de encefalită, iar fără o profilaxie secundară, recăderile sunt frecvente. Reacţiile adverse sunt frecvente. O terapie alternativă este clindamicina (2 – 4 g/zi) în asociere cu pirimetamina şi alte noi macrolide precum claritromicina, azitromicina sau atovaquona. În unele regiuni, toxoplasmoza este acum atât de frecventă, încât profilaxia primară se impune (ca şi pentru pneumonia cu *Pneumocystis carinii*) pentru pacienţii care sunt seropozitivi pentru toxoplasmoză într-un stadiu timpuriu al bolii. Clindamicina singură apare a fi prea toxică şi pirimetamina, cu sau fără dapsonă, este încă în evaluare. Există studii preliminare care arată că profilaxia pentru toxoplasmoză poate fi coefect la utilizarea cotrimoxazolului pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*.

Meningita cu criptococ

Cryptococcus neoformans poate produce fie o meningită cronică fie, mai puţin frecvent, hidrocefalie sau criptococoma. Prevalenţa variază în întreaga lume; în Marea Britanie circa 5–10% dintre pacienţi vor dezvolta o meningită criptococică. Simptomele pot fi tipice pentru o meningită cronică, cu febră, cefalee şi redoarea cefei, dar pacienţii se pot prezenta doar cu stare generală proastă, afectare de nervi cranieni sau convulsii. Hidrocefalia poate conduce la tulburări de echilibru. Diagnosticul se pune pe examenul LCR după ce examenul CT exclude hidrocefalia. LCR poate fi acelular, iar proteinorahia şi glicorahia pot fi, de asemenea, normale. Diagnosticul pozitiv se pune pe prezenţa microorganismelor în LCR sau pe detectarea antigenelor criptococice în sânge şi/sau în LCR. Reacţia în lanţ a polimerazei este în curs de evaluare ca o metodă rapidă şi precoce de diagnostic. Tratamentul este dificil, deoarece nici un agent nu şi-a dovedit valoarea şi 75% dintre pacienţi supravieţuiesc doar 3 luni de la diagnosticare. Terapia standard la pacienţii fără SIDA este o combinaţie de amfotericină B (0,25–1,5 mg/kc/zi) cu flucitozină (100–200 mg/kc/zi). Totuşi, amândouă sunt toxice, iar fluconazolul (200 mg/zi) a fost adjudecat ca terapie alternativă. Cu toate acestea, numai 40–50% dintre pacienţi au un răspuns clinic, dar tratamentele alternative cu itraconazol nu şi-au dovedit eficacitatea. O rată mare de recăderi există la cei cu răspuns moderat şi, de aceea, un tratament pe termen lung este necesar; şi aici fluconazolul (200 mg/zi oral) s-a arătat a fi superior faţă de administrarea săptămânală intravenoasă de amfotericină B (1mg/kc/săpt.).

Alte infecţii bacteriene

Alte infecţii bacteriene ale sistemului nervos central sunt mai puţin frecvente. Micobacteriozele date de bacilul tuberculozei sau alte mycobacterii atipice (în special *Mycobacterium avium intracellulare*) sunt o problemă majoră în Africa Centrală, unde 60% din populaţie a fost expusă la tuberculoză. Boala este similară cu cea de la pacienţii neimunosupresaţi, dar cu o incidenţă a tuberculozei extrapulmonare mult mai mare şi o evoluţie mult mai rapidă. Diagnosticul de meningită tuberculoasă poate fi dificil, deoarece sunt prezente doar câteva microorganisme (LCR este normal la 10% dintre pacienţi) şi tratamentul se face după scheme terapeutice. Recăderile după tratament sunt obişnuite. Cu toate acestea, mortalitatea este de aproximativ 20%, putând fi mai mare la cei cu un nivel al limfocitelor CD_4 în sânge mai mic de 200/mm^3. Aceste infecţii pot fi o mare problemă în viitor; există o creştere cu 16 % a cazurilor de tuberculoză în S.U.A. din 1985, cu o creştere a rezistenţei bacilului la medicamente. Infecţiile cu mycobacterii atipice afectează peste 50% dintre pacienţii decedaţi cu HIV-1. Meningita sau afectări intracerebrale pot apărea frecvent dar ele sunt mascate de semnele clinice sistemice. Diagnosticul pozitiv se pune pe biopsie şi cultură şi opţiunile terapeutice sunt foarte limitate.

Sifilisul

Incidenţa neurosifilisului este în creştere în Statele Unite unde se găseşte la circa 1,5% din pacienţi. Evoluţia către stadiul terţiar poate fi neobişnuit de rapidă, iar ocazional serologia treponemică poate deveni negativă, mai ales în cazurile severe de imunosupresie. Manifestările clinice cum sunt demenţa şi

meningita nu pot permite o distincţie clară faţă de alte leziuni şi este important să se suspecteze şi această afecţiune tratabilă. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea serologiei pozitive pentru treponema în LCR. Este important de amintit că stimularea policlonală a celulelor B cu infecţia cu HIV-1 conduce la o rată mare de teste reaginice fals pozitive (ca de exemplu testul VDRL). Penicilina rămâne în prima linie de tratament, iar terapiile agresive pot fi folosite la pacienţii cu HIV-1: penicilina G 2–4 milioane unităţi, la patru ore, timp de 10–14 zile.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este o afecţiune demielinizantă rapid progresivă dată de infecţia oligodendrocitelor cu un papovavirus (virusul JC) şi apare la 2–5% dintre pacienţi cu SIDA, fiind definitorie pentru SIDA la 50% dintre pacienţi. Acest agent este ubicuitar, majoritatea populaţiei prezentând markerii infecţiei la adult. Sediul de latenţă este necunoscut, dar imunosupresia este asociată cu o infecţie care este posibil să se producă în celulele B. Apoi apare infecţia oligodendrocitelor, deşi este neclar cum pătrunde agentul în sistemul nervos central. Virusul poate fi recunoscut în nucleii oligodendrocitelor şi infecţia conduce la liză celulară, demielinizare şi astrocitoză reactivă. Manifestările clinice reflectă acest proces cu hemi- sau parapareză, ataxie, hemianopsie şi, în final, demenţă. Diagnosticul este posibil numai prin biopsie cerebrală, deşi un examen RMN ar putea ridica suspiciunea, relevând ariile de demielinizare din substanţa albă ce arată semnal anormal în T_2. Reacţia în lanţ a polimerazei a demonstrat prezenţa virusului în creier, dar mai puţin frecvent în LCR. Leucoencefalopatia multifocală progresivă apare de obicei în cazuri de imunosupresie severă, dar sunt citate şi cazuri în care există peste 500 limfocite CD_4 / mm^3. În aceste cazuri este cunoscut că, în contrast cu boala la pacienţii neinfectaţi cu HIV-1, oprirea sau regresia acestui proces poate apărea, cu supravieţuire de peste un an. Această evoluţie beningnă este asociată cu o reacţie inflamatorie perivasculară. Nu există un tratament dovedit, dar se menţionează, rar, doar un răspuns simptomatic la azidotimidină şi citarabină, ambele administrate intravenos sau intratecal. Prognosticul este rezervat, cu doar 15% supravieţuire la un an. Există cazuri care evoluează cu recăderi şi remisiuni, ca şi în scleroza multiplă, în care RMN şi examenul LCR arată leziuni similare. Nu este clar dacă aceasta reprezintă o leucoencefalopatie multifocală progresivă, este o coincidenţă a două afecţiuni obişnuite, o boală nouă sau este o altă manifestare a stării de imunosupresie din HIV-1 care determină o incidenţă mai mare a sclerozei multiple adevărate.

Alte infecţii virale

Alte infecţii virale intercurente includ infecţiile cu virusuri din grupul herpes. Virusul varicelozosterian poate produce leziuni cutanate ce se pot extinde pe mai multe dermatoame. Tratamentul cu acyclovir este recomandat pentru a evita o diseminare eventuală a infecţiei. Virusurile herpetic 1 şi 2 pot determina meningite sau encefalite, dar acestea sunt neobişnuite la pacienţii infectaţi cu HIV-1.

Virusul citomegalic este un agent patogen important în SIDA. Reactivarea diseminată cu virusuri detectabile în sânge, urină şi LCR este frecventă în stadiile avansate ale bolii şi poate conduce la patologia multor organe. Cele mai frecvent infectate sunt retina şi plămânii. Scăderea acuităţii vizuale mono- sau binoculare se produce şi este subacută. Orice zonă a retinei poate fi afectată, dar, la debut, polul posterior este de obicei atins. Examenul fundului de ochi arată o retinită granulară, edematoasă şi hemoragică, lăsând ulterior o retină avasculară necrotică cu atrofie optică. În contrast cu retinita din *Toxoplasma* şi *Candida*, aici nu există leziuni de vitrită sau uveită. Netratată, aceasta duce rapid la o pierdere permanentă a vederii. Tratamentul cu gancyclovir (5mg/kg de două ori pe zi timp de 21 de zile) produce o oprire a retinopatiei în 80% din cazuri. Gancyclovirul este toxic (mai ales în combinaţie cu azidotimidina) şi foscarnetul ($\leq$ 200 mg/kc/zi depinzând de funcţia renală, timp de 21 de zile) poate oferi o alternativă terapeutică, deşi eficacitatea nu este încă stabilită ca la gancyclovir, existând un răspuns mai lent la tratament, iar recăderile fiind mai frecvente. Terapia de întreţinere este esenţială cu scopul de a evita recurenţa leziunilor oculare.

Citomegalovirusul este, de asemenea, implicat în patogeneza unei radiculopatii lombosacrate rapid progresive şi necrozante, ce apare frecvent în contextul unei imunosupresii severe cu HIV-1. Pacienţii prezintă frecvent dovada unei infecţii active cu citomegalovirus în alte organe şi prezintă evoluţie în câteva zile către un sindrom de coadă de cal cu dureri sacrate, hipo şi disestezii ascendente, scădere de forţă musculară şi retenţie urinară. Membrele superioare rămân de obicei neafectate, deşi se citează cazuri cu afectarea lor, în cazurile netratate. LCR arată o pleiocitoză cu polimorfonucleare, de obicei peste 1000/mm^3. Proteinorahia este crescută iar glicorahia este scăzută. Citomegalovirusul poate fi cultivat din LCR. Studiile EMG arată o denervare acută, iar examenul post-mortem arată prezenţa citomegalovirusului în rădăcinile anterioare şi posterioare. Măduva spinării poate fi afectată cu apariţia unui sindrom spinal cu nivel de sensibilitate. Tratamentul precoce şi agresiv cu gancyclovir este esenţial pentru recuperarea funcţiei medulare.

Rolul citomegalovirusului în alte neuropatii asociate cu infecţia cu HIV-1 este puţin cert; cazuri de mononevrită multiplex, o rară manifestare a infecţiei cu HIV-1 au fost recunoscute, prezentând necroză endoneurală şi incluzii cu citomegalovirus în nervii periferici, cu răspuns simptomatic la ganciclovir. Este important de recunoscut că unele dintre aceste cazuri, prezentate ca mononevrite multiplex, mimează o neuropatie multiplex. Alţi autori au raportat o neuropatie disestezică periferică ce se dezvoltă în timp de câteva luni, în asociere cu o infecţie activă cu citomegalovirus şi au sugerat că aceasta se datorează infecţiei citomegalice la nivelul ganglionilor rădăcinilor dorsale.

Virusul Epstein-Barr a fost implicat în etiologia limfomului primitiv cerebral din SIDA; celulele tumorale au prezentat ARN viral asociat cu virusul Epstein-Barr care ar induce transformarea limfocitară, la fel ca un virus Epstein-Barr latent a cărui membrană proteică a fost, de asemenea, implicată în geneza limfoamelor. Există dovezi ale unei rate mai mari de dezvoltare a limfoamelor Burkitt la copiii din Africa Centrală infectaţi cu HIV-1.

Tumorile sistemului nervos central în SIDA

Limfoamele primitive ale sistemului nervos central, care trebuie diferenţiate de limfoamele sistemice imunoblastice şi de limfomul Burkitt, se dezvoltă în cazul unei imunodepresii severe şi sunt acum observate în 2% din cazurile din Statele Unite, unde este dovedit că sunt mai obişnuite decât glioamele în populaţia generală. În plus, limfoamele sistemice şi, mai puţin, sarcomul Kaposi pot metastaza în sistemul nervos central. Precizia diagnosticului este în creştere; în trecut multe cazuri au fost diagnosticate numai prin examinare post-mortem. Pacienţii prezintă semne clinice nespecifice ca cefalee, dificultăţi cognitive,

convulsii şi, mai rar, semne neurologice de focar. CT şi RMN arată modificări la majoritatea acestor pacienţi , dar pot fi şi normale sau cu leziuni infiltrative difuze tumorale ce sunt nespecifice. Biopsia este, de obicei, efectuată ca să se poată exclude alte leziuni infecţioase tratabile. Prognosticul este grav, majoritatea pacienţilor mor în 2 luni de la diagnostic, ori prin celelalte afecţiuni coexistente, ori prin efectele directe ale tumorii. Există comunicări asupra unui răspuns în cazul combinaţiei unei radioterapii cu o chimioterapie agresivă, dar starea clinică a pacientului trebuie luată în considerare când se ia decizia de instituire a acestui tratament.

Bolile cerebrovasculare

Incidenţa afecţiunilor cerebrovasculare în cursul infecţiei cu HIV-1 nu este clară. Studiile anatomopatologice raportează că peste 20% dintre pacienţi au prezentat infarcte sau hematoame; studiile clinice sugerează o frecvenţă mai scăzută. Aceste diferenţe se datorează criteriilor de selectare şi variaţiilor în tehnica de examinare. Cea mai frecventă situaţie este embolia cu punct de plecare endocarditic în cazul consumatorilor de droguri şi endocardita marantică la alţi pacienţi, sau sângerări intratumorale şi hemoragii la hemofilici. Rămâne totuşi un grup de pacienţi cu ischemii cerebrale fără o etiologie clară şi s-a sugerat că aceste modificări ar apărea datorită unor tulburări de coagulare ce ar avea loc în infecţia cu HIV-1, incluzând purpura trombotică trombocitopenică sau prezenţa anticoagulantului lupic. Cauze rare includ angeita cerebrală care poate urma unui zoster trigeminal şi complicaţiile endarteritice din sifilis şi meningitele cronice.

Toxicitatea medicamentoasă în SIDA

Medicamentele folosite specific în boala dată de HIV-1 pot ele însele conduce la probleme neurologice. Azidotimidina poate determina apariţia unei miopatii caracterizate prin mialgii şi deficite motorii proximale, cu creşterea nivelului seric de creatinkinază. Biopsia relevă un număr de modificări, incluzând pierderea miofilamentelor, microvacuolizări şi acumulări mitocondriale la periferia fibrelor. Ultimele modificări pot fi legate de inhibiţia polimerazei γ ADN mitocondriale, care pot conduce apoi la scăderea sintezei de proteine mitocondriale, scăderea funcţiilor mitocondriale şi proliferare mitocondrială în încercarea de a restaura metabolismul energetic celular. Miopatia apare legată de doza totală de azidotimidină utilizată şi se asociază frecvent cu toxicitate hematologică. Aceste complicaţii răspund la oprirea administrării medicamentului, deşi cu o întârziere de aproximativ 1–2 luni. Unii pacienţi răspund la administrarea de steroizi, iar unii autori contestă existenţa unei miopatii azidotimidinice distincte, deşi leziunile morfologice descrise anterior şi răspunsul la oprirea medicaţiei par a defini acest sindrom.

Medicamente antiretrovirale noi incluzând dideoxyinozina (ddI) şi dideoxycytozina (ddC) sunt utilizate din ce în ce mai frecvent şi ambele pot produce o neuropatie senzitivă axonală distală, dureroasă şi reversibilă, la doze de peste 0,18 mg/kc/zi pentru ddC şi de peste 12,5 mg/kc/zi pentru ddI.

Alte medicamente utilizate în infecţia HIV-1 pot fi toxice. Neuropatia motorie este asociată cu utilizarea de dapsonă iar crizele convulsive sunt asociate cu ciprofloxacina şi foscarnetul.

Manifestări neurologice în infecţia cu HIV-1 la copil

Global se estimează a fi 500 000 de copii infectaţi cu HIV-1.Majoritatea sunt expuşi la infecţie *in utero* şi circa 40% din fetuşii expuşi devin infectaţi. Diagnosticul serologic nu este posibil în copilăria precoce datorită prezenţei anticorpilor materni care pot persista peste 10 luni şi uneori, în cazuri rare, peste 18 luni. Tehnici alternative de diagnostic sunt în studiu, incluzând şi reacţia în lanţ a polimerazei. Caracterul afectării neurologice diferă faţă de adult, la care infecţiile oportuniste cum sunt toxoplasmoza, criptococoza şi leucoencefalopatia multifocală progresivă, sunt mult mai frecvente ca la copil, dar la copil există un risc mult mai mare de infecţii bacteriene şi tulburări de dezvoltare psihomotorie ce apar la peste 90% dintre cei infectaţi *in utero*. Acestea se manifestă sub forma unei întârzieri în dezvoltarea psihomotorie, pierderea unor etape în această dezvoltare, microcefalie, semne piramidale şi crize convulsive. Studiile imagistice arată atrofie cerebrală asociată cu leucoencefalopatie calcifiantă şi calcificări în ganglionii bazali. Această encefalopatie pare să răspundă la azidotimidină, cu recuperarea deficitelor motorii, dar ca şi la adult boala evoluează progresiv, însă mai lent. Există diferenţe anatomopatologice, cu mineralizare vasculară şi perivasculară, proliferare intimală şi noduli cu microglie şi celule gigante multinucleare ce apar în peste 75% din creiere. O mielopatie vacuolară este rară, dar extinderea encefalitei spre măduvă este mai frecventă ca la adult. O altă diferenţă este prezenţa mai puţin obişnuită a neuropatiei periferice, cel puţin din punct de vedere clinic.

Caracteristicile bolii observate la hemofilici, majoritatea lor fiind prezenţi în populaţia pediatrică, apar a fi dependente de vârsta la care copii au fost infectaţi; cei infectaţi după vârsta de 5 – 10 ani au o evoluţie asemănătoare cu cea a adulţilor.

Bibliografie

Berenguer, J., et al. (1992). *Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus.* În: *New England Journal of Medicine*, 326, 668-72.

Connolly, S., et al. (1994). *Long latency event related potentials in asymptomatic Human Immunodeficiency Virus type 1 infection.* În: *Annals of Neurology*, 35, 188-96.

Cornblath, D.R., Griffin, J.W., McArthur, J.C., Kennedy, P.G.E., Witte, A.S. and Griffin, J.W. (1987). *Inflammatory demyelinating neuropathies associated with human T-cell lymphotrophic virus type III infection.* În: *Annals of Neurology*, 21, 32-40.

de la Monte, S., et al. (1988). *Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrom.* În: *Annals of Neurology*, 23, 485-92.

Epstein, L.G. and Gendelman, H.E. (1993). *Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mecanisms.* În: *Annals of Neurology*, 33,429-36.

Everall, I., et al. (1993). *A review of neuronal damage in human immunodeficiency virus infection: its assessement, possible mechanism and relationship to dementia.* În: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 52, 561-6.

Fuller, G.N., et al. (1993). *Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56, 372-81.

Gillespie, S.M. et al. (1991). *Progressive multifocal leucoencephalopathy in persons infected with human immunodeficiency virus.* San Francisco. 1981-1989. În: *Annals of Neurology*, 30, 597-604.

Glass, J.D., et al. (1993). *Clinical - neuropathologic correlation in HIV associated dementia.* În: *Neurology*, 43, 2230-7.

Gray, F., et al. (1992). *Early brain changes in HIV infection: Neuropathological study of a 11 HIV seropositive, non-AIDS cases.* În: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 51, 177-85.

Gray, F., et al. (1993). *Early central nervous system changes in human immunodeficiency virus (HIV) - infection.* În: *Neuropathology and Applied Neurobiology,* 19, 3-9.
Lange, D.J. (1994). *Neuromuscular diseases associated with HIV - 1 infection.* În: *Muscle and Nerve,* 17, 16-30.
McAllister, R.H., et al. (1992). *Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 55, 143-8.
McArthur, J.C., et al. (1993). *Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors* În: *Neurology,* 43, 2245-52.
Navia, B.A., et al. (1986). *Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients.* În: *Annals of Neurology.* 19, 224-38.
Petito, C.K., et al. (1985). *Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome.* În: *New England Journal of Medicine.* 312, 874-9.
Rudge, P. (ed.) (1992). *Neurological aspects of human retroviruses.* Bailliere, London.
Saag, M.S., et al. (1992). *Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS associated cryptococcocal meningitis.* În: *New England Journal of Medicine.* 326, 83-9.
Sidtis, J.J., et al. (1993). *Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo - controlled trial.* În: *Annals of Neurology.* 33, 343-9.
Vago, L., et al. (1993). *Reduced frequency of HIV induced brain lesions in AIDS patients treated with Zidovudine.* În: *Journal of AIDS.* 6, 42-5.

15.4. Abcesele intracraniene

P.J.TEDDY

(Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea)

Abcesele intracraniene pot să apară în spațiile extradurale, subdurale, sau pot fi intracerebrale. Ocazional, abcesele pot exista în mai mult de un singur spațiu. Abcesele intracerebrale și cele subdurale se pot rupe în spațiul subarahnoidian și se pot însoți de meningită; cele intracerebrale se mai pot rupe în sistemul ventricular, producând ventriculită.

Incidență

O unitate de neurochirurgie din Marea Britanie, care are în grijă o populație alcătuită din aproximativ 3 milioane de oameni, înregistrează cel puțin 12 cazuri de abcese cerebrale pe an și aproximativ 5 cazuri de empieme subdurale, nelegate de traumatisme sau intervenții neurochirurgicale. Abcesele extradurale sunt mai puțin frecvente.

Etiologie

Abcesele extradurale sunt de obicei legate de un focar de osteomielită a craniului, de o mastoidită sau sinuzită nazală, de leziuni penetrante ale craniului și uneori apar ca o complicație rară a craniotomiei. Ele sunt ocazional găsite în combinație cu empiemul subdural sau ca o complicație a unui sinus dermal infectat al scalpului.

Empiemul subdural este legat cel mai frecvent de infecția sinusurilor paranazale și a urechii medii. Alte cazuri includ septicemia din bolile cianogene cardiace congenitale, abcesele pulmonare, traumatismele sau chirurgia intracraniană.

Cel mai frecvent abces intracranian este cel intraparenchimatos, în circa 60% din cazuri el fiind în legătură cu o infecție a urechii medii, iar în 20% cu o sinuzită frontală. Alte cauze stabilite sunt septicemia din bolile cardiace congenitale cu șunt dreapta-stânga, abcesul pulmonar, bronșiectaziile, plăgi penetrante ale capului și bacteriemia după extracțiile dentare. În aproximativ 10% din cazuri nu se decelează sursa infecției primare. Datorită conexiunilor strânse cu afecțiunile sinusale și ale urechii medii, cele mai multe abcese intracerebrale se găsesc în lobii frontali și temporali, sau în cerebel. Infecția diseminează prin torentul sanguin și determină însămânțări în mai multe locuri, rezultând multiple abcese în oricare parte a creierului. Abcesele cerebeloase sunt aproape în exclusivitate legate de infecțiile urechii medii, dar aproximativ 60% din abcesele produse de infecțiile urechii medii se găsesc în interiorul lobului temporal.. Sinuzita frontală este cea mai frecventă cauză de abces al lobului frontal sau de empiem subdural. La sugari, empiemul subdural apare cel mai frecvent ca o infecție secundară după o meningită bacteriană.

Extinderea indirectă a infecției spre alte locuri, la distanță. este realizată probabil pe cale venoasă, fie prin emboli răspândiți de-a lungul căilor venoase, fie prin extensia unei tromboze venoase cu infecție piogenică.

Microbiologie

Cu 15 ani în urmă, până la 30% din culturile din puroiul abceselor intracraniene erau de așteptat să nu crească. Acest procent a scăzut considerabil, datorită unor metode de cultură și de identificare mai bune pentru microorganismele anaerobe. Evidențierea unor astfel de germeni anaerobi în abcesele intracraniene, și instituirea unei terapii adecvate a fost probabil un factor major în scăderea mortalității prin abcese cerebrale de-a lungul acestei perioade.

Cele mai frecvente microorganisme asociate cu empiemul subdural sunt streptococii aerobi, anaerobi și microaerofilici, *Staphylococcus aureus* și speciile de *Bacteroides*. La sugarii cu empiem subdural secundar meningitei bacteriene, germenii principali sunt *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* și *Streptococcus pneumoniae*. Chiar și în aceste cazuri, organisme anaerobe pot fi decelate în culturi aparent sterile.

Abcesele cerebrale asociate cu otita medie, mastoidita și sinuzita nazală prezintă frecvent o cultură mixtă de organisme aerobe și anaerobe, incluzând streptococi anaerobi și microaerofilici și bacteroides. *Streptococcus viridans* și *Staphylococcus aureus* sunt frecvent întâlniți. Infecțiile la distanță de sursă prezintă, de asemenea, culturi mixte care cuprind frecvent streptococi anaerobi și microaerofilici, stafilococi, Klebsiella și, uneori, *Actinomyces* și *Pseudomonas*. Speciile de *Listeria* au tendința de a produce mai degrabă arii de cerebrită focalizată decât veritabile abcese.

Anatomie patologică

Infecțiile din sinusurile nazale sau din stânca temporalului pot produce o arie de osteită localizată exact lângă dura mater, ce se poate apoi extinde intracranian. Inițial poate fi în întregime limitată la spațiul extradural, dar procesul poate eventual penetra

dura mater şi se extinde subdural sau, dacă arahnoida adiacentă este lipită de dura mater inflamată, atunci se poate extinde în spaţiul subarahnoidian, determinând apariţia meningitei. Dacă spaţiul subarahnoidian a fost depăşit, infecţia penetrează creierul producând iniţial o cerebrită focală. De obicei, după circa zece zile, zona de cerebrită devine o arie delimitată de celule gliale şi după circa trei săptămâni se formează o capsulă dură în jurul puroiului. Abcesele intracerebrale mari se pot rupe în sistemul ventricular producând ventriculită. Abcesele cu pereţi îngroşaţi sunt mai frecvent asociate cu leziuni penetrante ale scalpului şi cu afecţiuni ale urechii medii sau ale mastoidei, iar cele asociate cu afecţiuni cardiace congenitale sau diseminate hematogen au mai frecvent pereţii subţiri.

Abcesele cerebrale sunt de obicei înconjurate de o zonă de edem cerebral, care poate exercita un efect de masă considerabil. Un empiem subdural mare este mai rar, în schimb abcesele subdurale pot fi extrem de întinse, cu puroiul întinzându-se pe întreaga convexitate a creierului, ajungându-se până la spaţiul dintre falx cerebri şi suprafaţa medială a emisferei. Această caracteristică este importantă din punct de vedere terapeutic. Abcesele cerebrale pot fi unice sau multiple, iar cel unic este frecvent multilocular.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale abceselor intracraniene sunt în funcţie de localizare, mărime şi număr al leziunilor, precum şi în funcţie de structurile vecine implicate, cum ar fi ventriculii cerebrali şi sinusurile venoase. Semnele sunt regionale, dar diagnosticul trebuie avut în vedere în orice caz când există o sursă de infecţie primară asociată cu semne evidente fie de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de focar, crize epileptice sau cu semne de iritaţie meningeală, fie cu orice combinaţie dintre acestea.

Abcesele extradurale sunt uneori dificil de decelat clinic, dar uneori se manifestă prin cefalee severă şi rebelă la tratament, asociată cu sinuzită sau mastoidită. Pacienţii cu empiem subdural prezintă frecvent stare toxico-septică cu hiperpirexie, cefalee severă, scăderea nivelului de conştienţă, hemipareză contralaterală, edem papilar, iritaţie meningeală şi convulsii. Există frecvent o sinuzită frontală de însoţire cu senzaţie de tensiune, roşeaţă şi edem al pleoapelor sau semne de infecţie mastoidiană ori a scalpului. Dintre pacienţii cu abcese cerebrale, circa 70% vor avea cefalee, 60% alterarea stării de conştienţă, 40% hemipareze şi 30% convulsii. Semnele neurologice de focar depind de localizarea abcesului, leziunile lobului temporal vor produce o cvadrananopsie omonimă superioară precoce, împreună cu disfazie, dacă este implicat lobul temporal dominant. De asemenea, pot determina apariţia unui deficit motor faciobrahial. Abcesele cerebeloase sunt acompaniate de hemiataxie ipsilaterală, hipotonie şi de nistagmus. Abcesele produse pe cale hematogenă sunt observate în regiunea parietală şi determină foarte discrete semne de focar la început.

Ca orice leziune expansivă, cele mai importante simptome sunt cele legate de creşterea presiunii intracraniene cu cefalee, vărsături, alterarea nivelului de conştienţă şi frecvent, dar nu întotdeauna, edem papilar.

Diagnostic

În ciuda terapiei antimicrobiene eficace şi a investigaţiilor radiologice, abcesul intracranian rămâne o boală cu o mare mortalitate şi morbiditate. Evoluţia este strâns legată de nivelul stării de conştienţă anterior instituirii tratamentului şi unul din factorii majori de morbiditate este diagnosticul pus tardiv. Dezvoltarea unui edem cerebral important cu compresie pe trunchiul cerebral, ventriculita secundară sau meningita, precum şi alte leziuni multiple neideintificate contribuie la o mare morbiditate.

Dacă se suspectează un abces cerebral, trebuie căutate cu atenţie toate sursele de infecţie, mai ales cele la distanţă, deoarece abcesele cerebrale prin diseminare hematogenă sunt frecvent fulminante în evoluţia lor, spre deosebire de cele asociate infecţiilor locale craniene. Dacă este posibil un examen CT, scanarea bazei craniului, incluzând mastoidele şi sinusurile, este necesară. Pe de altă parte, sunt necesare radiografii ale sinusurilor. Vor trebui efectuate şi radiografii de torace.

Investigaţiile recomandate în toate cazurile de suspiciune de abces sunt fie CT cu sau fără contrast, fie RMN.

CT arată prezenţa empiemelor subdurale şi extradurale, poate evidenţia cerebritele difuze în cazurile timpurii şi va arăta fireşte abcesele intracerebrale ca un inel hiperdens ce înconjoară leziunea cu hipodensitate centrală (fig. 15.17 şi 15.18).

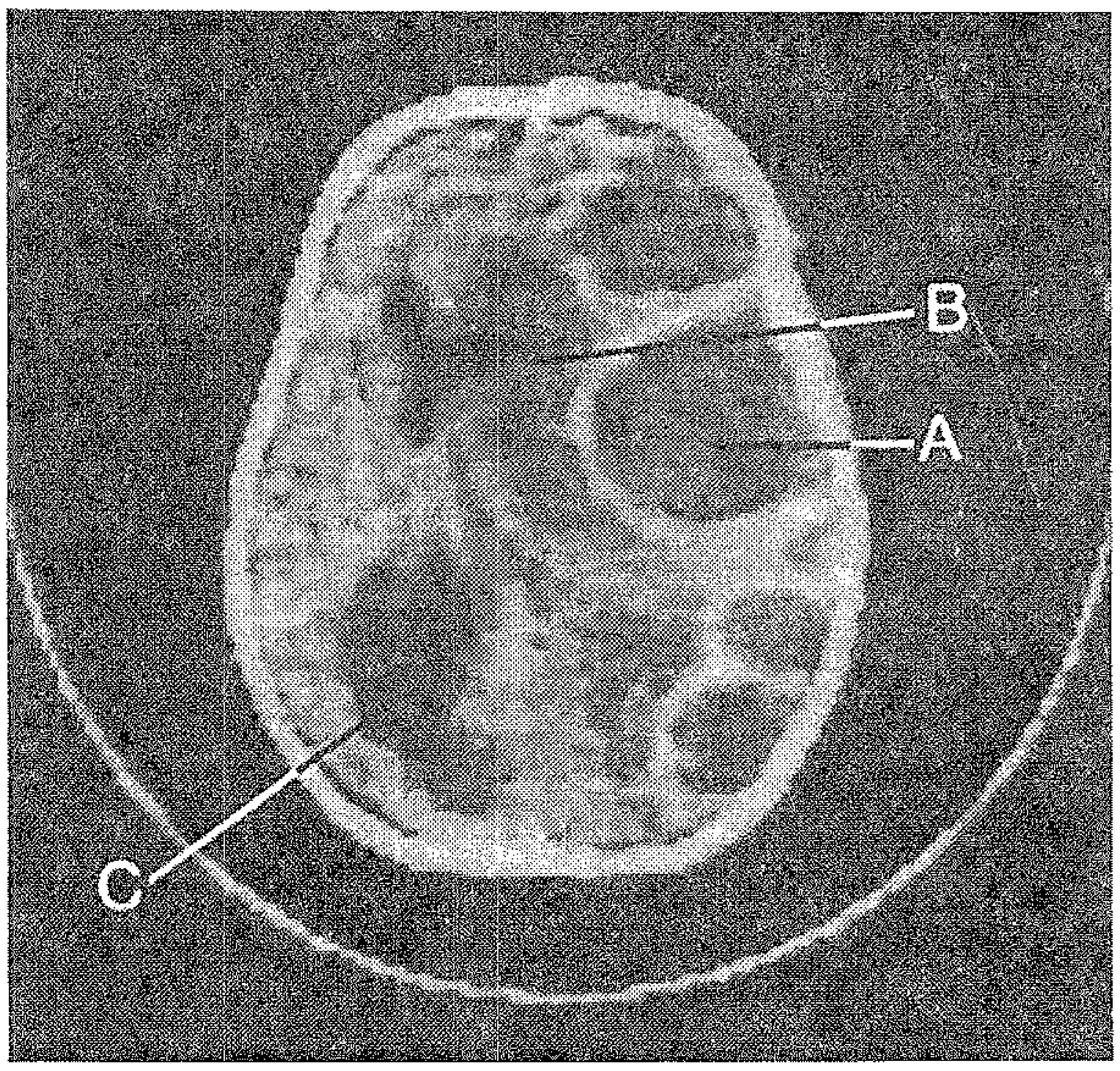


Fig. 15.17. CT cu contrast arătând un empiem subdural drept multilocular, masiv, secundar unei pansinuzite (săgeata *A*). Observaţi edemul cerebral (*B*) şi asimetria sistemului ventricular (*C*). Copilul a fost complet recuperat după evacuarea colecţiei şi terapie antimicrobiană.

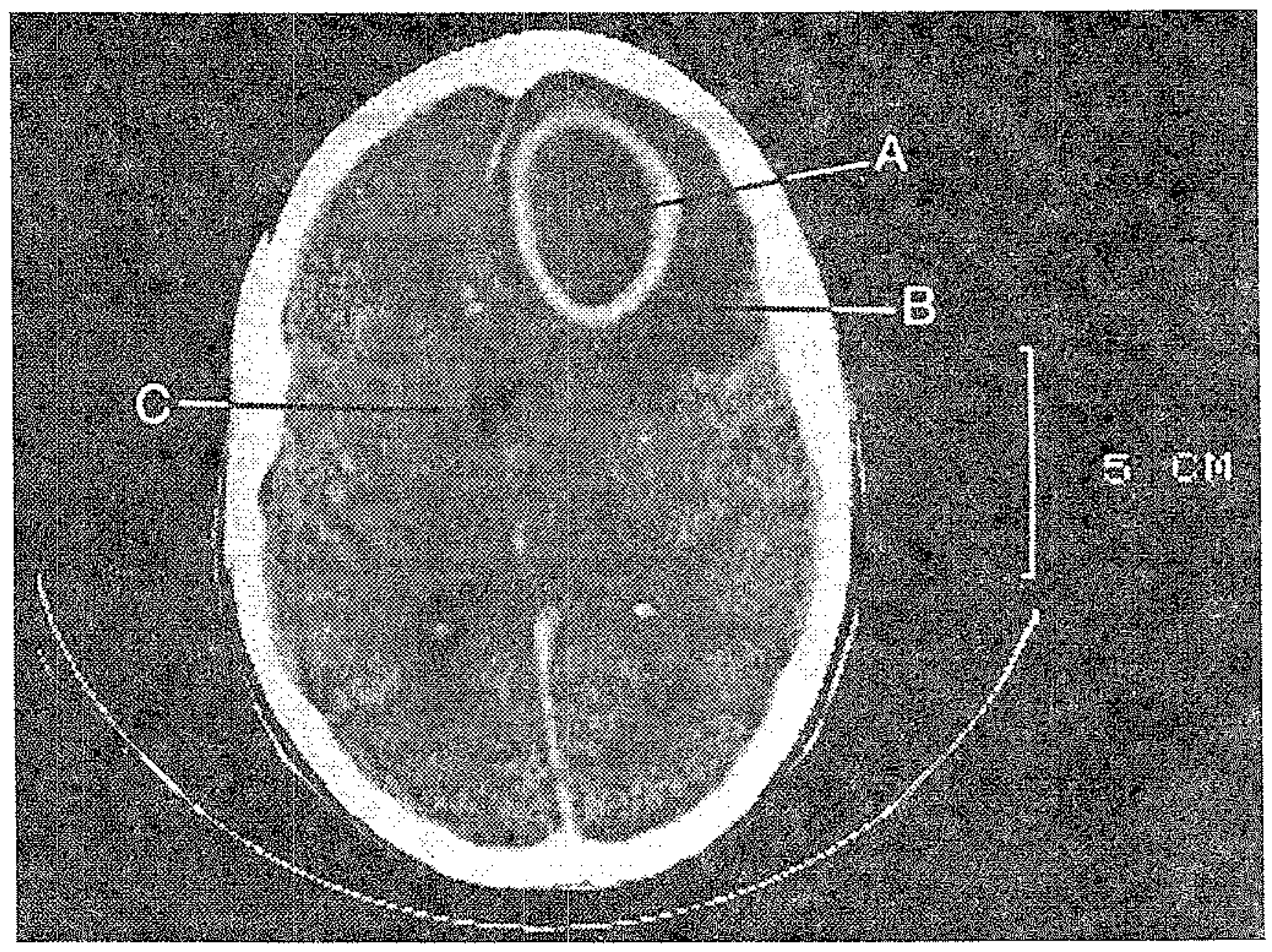


Fig. 15.18. CT cu contrast arătând un abces cerebral frontal mare (*A*), înconjurat de edem (*B*) şi însoţit de compresiune ventriculară (*C*).

Totuși, există și omisiuni în cazul stadiilor inițiale ale empiemului subdural sau al abcesului cerebral. Empiemul subdural poate fi inițial foarte subțire, întins pe toată scoarța cerebrală, producând o deplasare minoră a liniei mediane și poate fi izodens la examenul CT. În aceste situații, examenul RMN (mai ales în secțiunile coronale) este de o reală valoare. Dacă examenul RMN nu este posibil, atunci o radiografie de sinusuri poate avea importanță pentru diagnostic. Dacă starea pacientului o permite, examenul CT ar trebui repetat după câteva zile, dar dacă examenul CT este neconcludent, iar efectuarea RMN nu este posibilă, angiografia cerebrală poate arăta deplasarea vaselor periferice.

În cazurile acute, dacă există un grad mare de suspiciune de empiem subdural și starea pacientului este prea gravă pentru a putea fi transportat într-un centru RMN, trebuie efectuată o intervenție chirurgicală exploratoare (un orificiu de trepan) chiar în prezența unui CT normal.

Pacienții care arată pe CT prezența unei arii de cerebrită adiacentă sinusurilor sau urechii medii vor trebui să repete CT după câteva zile. Radiografiile de craniu și CT pot arăta prezența aerului când există în interior microorganisme formatoare de gaz.

Diagnosticul diferențial principal în abcesele cerebrale se face cu meningita, hematomul subdural și tumorile intracraniene. Nu se poate face întotdeauna diferența între un abces cerebral și o tumoare pe CT, mai ales când există o capsulă, și atunci biopsia cerebrală devine necesară. Totuși, examenul RMN arată un hiposemnal al capsulei în imaginile ponderate in T_2 și poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial.

Important este diagnosticul diferențial între meningită și abcesele intracerebrale. Ambele se pot prezenta cu febră, redoarea cefei și cu unele semne de focar, dar dacă apar semnele de hipertensiune intracraniană sau există suspiciunea unui abces, puncția lombară trebuie evitată până când se face un consult neurochirurgical. Puncția lombară în prezența unui abces cerebral poate conduce la hernie amigdaliană sau transtentorială și, în orice caz, LCR poate fi normal.

Tratament

Tratamentul abceselor intracraniene constă în tratamentul abcesului propriu-zis și al cauzei declanșatoare. Cu excepția abceselor multiple sau inabordabile chirurgical, și în cazul în care starea pacienților este atât de gravă încât intervenția chirurgicală ar agrava-o, tratamentul infecțiilor intracraniene necesită evacuarea puroiului și doze mari de antibiotice administrate intravenos.

Deși acum este evident că examenul CT seriat și terapia antimicrobiană eficientă a redus mortalitatea și morbiditatea abceselor intracerebrale în ultimele decade, factorul principal în asigurarea unei evoluții favorabile este diagnosticul precoce. Tratamentul inițial include recoltarea unor hemoculturi și a culturilor din orice leziune infectată extracranială, abordarea unei căi venoase pentru perfuzarea cu lichide, administrarea de anticonvulsivante și, în cazul unei deprecieri a stării de conștiență prin edem cerebral masiv vizibil pe CT, administrarea intravenoasă de dexametazonă.

Puroiul din focarul primar va trebui colectat și însămânțat imediat pe medii aerobe și anaerobe. Puroiul intracranian trebuie de asemenea însămânțat. Tratamentul antimicrobian, folosind doze masive intravenoase, trebuie început imediat, fără a aștepta rezultatul culturilor și ulterior pote fi modificat după antibiogramă. Tratamentul antimicrobian trebuie să includă penicilină (4 milioane unități la patru ore), metronidazol, ampicilină și fie gentamicină, fie cloramfenicol, în funcție de tipul sursei și al agentului patogen. Administrarea intravenoasă trebuie continuată pentru minimum o săptămână înainte de trecerea la administrarea orală.

Cele mai multe abcese supratentoriale pot fi sterilizate prin aspirare printr-o gaură de trepan și uneori se utilizează chiar instilarea de antibiotice. Aspirația trebuie repetată de câteva ori, dar în 30% din cazuri o singură aspirație este suficientă. O dată cu sterilizarea abcesului, capsula se ratatinează și formează o cicatrice glială în creier. Micșorarea abcesului și cudarea capsulei poate fi observată prin examenul CT. Empiemul subdural trebuie evacuat prin craniotomie mai bine decât prin gaură de trepan, deoarece frecvent puroiul se extinde mai ales de-a lungul coasei creierului. Empiemul extradural este evacuat prin craniotomie, pentru colecțiile mari, sau prin trepanație.

Abcesele cerebeloase, când sunt diagnosticate precoce, trebuie aspirate printr-o gaură de trepan, dar o excizie totală imediată este adeseori recomandată, deoarece dimensiunile mici ale fosei posterioare pot predispune la hernieri amigdaliene și deces. Unele abcese superficiale supratentoriale cu capsulă groasă sunt mai bine excizate decât evacuate și în puține cazuri în care există un edem masiv și pericolul angajării se pote efectua excizia prin craniotomie. În cazul otitei medii sau a sinuzitei frontale, mastoidectomia sau drenajul sinusului frontal trebuie efectuate în paralel cu terapia neurochirurgicală. Când există o osteită, osul cranian infectat trebuie de asemenea înlăturat.

Prognostic

Până foarte recent, mortalitatea pentru abcesele intracraniene rămânea între 30 și 50%. Utilizarea CT seriat pentru localizarea leziunii și pentru evaluarea tratamentului neurochirurgical, progresul investigațiilor microbiologice și terapia antimicrobiană au condus la o scădere a mortalității în jur de 10%, dar problemele pricipale rămân acelea ale diagnosticului tardiv și bacteriilor rezistente. Chiar și în cazul evoluțiilor favorabile, epilepsia poate continua în circa 30% din cazuri, mai ales la pacienții cu abcese de lob temporal sau empiem subdural.

Bibliografie

Alderson, D., Strong, A.J., Ingham, H.R., and Selkon, J.B. (1981). *Fifteen year review of the mortality of brain abcess.* În: *Neurosurgery* 8, 1-6.

Bannister, G., Williams, B., and Smith, S. (1981). *Treatment of subdural empyema.* În: *Journal of Neorosurgery* 55, 82-8.

De Louvois, J., Gortvai, P., and Hurley, R. (1977). *Bacteriology of abcesses of the central nervous system: a multicentre prospective study.* În: *British Medical Journal* ii, 981.

Garfield, J. (1978). *Brain abcesses and focal supurativ infections.* În: Infections of the nervous system. Part 1. În: *Handbook of clinical neurology.* Vol. 33. (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), pp. 107-47. North Holland, Amsterdam.

Jefferson, A.A. and Keogh, A.J. (1977). *Intracranial abcesses: A review of treated patients over 20 years.* În: *Quarterly Journal of Medicine,* 46, 389.

Stapleton, S.R., Bell, B.A., and Uttley, D. (1993). *Stereotactic aspiration of brain abcesses: is this the treatment of choice?* În: *Acta Neurochirurgica* - Wien, 121 (1-2), 15-19.

Youmans, J.R. (ed.) (1982). *Neurological surgery.* (2nd edn.), (6 vols). W.B. Saunders, Philadelphia.

15.5. Neurosifilisul

R.J. GREENWOOD
(*Traducerea: Carolina Ionete-Gubavu, Adina Petrea*)

Introducere

În Marea Britanie, doar 89 cazuri noi de sifilis au fost raportate din 1982. Neurosifilisul este astfel o boală rară în această ţară, văzut doar o dată sau de două ori pe an de medicii neurologi. Aceleaşi date nu sunt valabile şi pentru Statele Unite, unde, în 1985, s-a calculat că incidenţa neurosifilisului în California a fost de două ori mai mare decât a sclerozei laterale amiotrofice şi de circa o jumătate faţă de cea a sclerozei multiple. Această diferenţă este observată şi în numărul de cazuri noi de sifilis iniţial şi tardiv: în Anglia şi Ţara Galilor au fost raportate 3564 cazuri în 1982, cifră care s-a schimbat foarte puţin în ultimii 25 ani, scăzând între 1538 şi 1305 din 1987 până în 1990; în Statele Unite, numărul de cazuri noi a crescut de 5 până la 7 ori din 1950 şi aproximativ 50 000 de cazuri au fost raportate în 1990.

În ciuda rarităţii neurosifilisului, detectarea rapidă rămâne ţelul important, tratamentul cu penicilină înainte de debutul modificărilor ireversibile neurologice realizând vindecarea efectivă a bolii. Semnele clasice descrise în neurosifilis sunt rare, iar diagnosticul trebuie stabilit înainte de apariţia semnelor clasice de tabes dorsal, pareză generală sau sifilis meningovascular. Studiile prospective au arătat că din 251 de cazuri nou apărute între 1965 şi 1970, 43% au fost descoperite întâmplător, 24% au prezentat convulsii, 11% accidente vasculare, 8% ameţeli şi 2% tulburări de personalitate. Aceste simptome erau binecunoscute înainte de era antibioticelor, iar conceptul de neurosifilis "modificat" sau "atipic" este produs de o expunere accidentală la antibiotice, văzută ca factor al acestei neclarităţi. Infecţia cu HIV produce o creştere a frecvenţei şi o evoluţie rapidă a sifilisului, chiar cu rezistenţă la terapie şi cu tulburări oculare mai frecvente, mai ales la pacienţii imunosupresaţi.

Manifestări clinice şi evoluţia naturală

Invazia sistemului nervos central de către *Treponema pallidum* apare în primele câteva săptămâni sau luni de la primoinfecţie. În timpul acestei perioade, majoritatea pacienţilor sunt din punct de vedere neurologic normali. La mulţi pacienţi cu sifilis primar sau secundar netratat, 41% în studiile recente, există modificări minore ale LCR, cuprinzând o creştere a proteinorahiei şi celularităţii, cu serologie pozitivă, de obicei mai mult specifică decât nespecifică. Acesta este neurosifilisul asimptomatic.

Dacă nu se tratează, la sfârşitul stadiului secundar al sifilisului, aceste modificări lichidiene dispar la majoritatea pacienţilor. 1–2% din pacienţi dezvoltă o meningită acută, în timp ce doar 5–10% incep să dezvolte neurosifilis terţiar (meningovascular) sau tardiv (paralizie generală sau tabes dorsal): într-un studiu, doar 6,5% din pacienţii cu sifilis netratat dezvoltă neurosifilis simptomatic (fig. 15.19).

Boala, dacă este congenitală sau tardivă, pote fi considerată ca o meningovasculită, care poate fi ocazional acută, dar care este, de obicei, mai mult sau mai puţin cronică. Astfel, la unii pacienţi există precoce o leptomeningită şi o arterită meningovasculară neurosifilitică. La alţii, elementul meningitic este mai puţin clar şi apare predominant o degenerescenţă parenchimatoasă. Factorii care contribuie la această mare variaţie în manifestările clinice nu sunt cunoscuţi.

Neurosifilisul meningeal şi vascular

În timpul primilor 10–12 ani de infecţie se pot vedea o serie de modificări histopatologice. Apar diverse combinaţii de leptomeningită difuză subacută sau cronică, degenerare parenchimatoasă subpială în trunchiul cerebral şi măduvă şi inflamaţie a tunicilor medie şi adventiciale ale pereţilor vaselor mari şi mijlocii, cu proliferare intimală fibroblastică (endarterita obliterantă Heubner), aceste modificări conducând la ocluzie vasculară cu infarctizare. Totuşi, testele serologice sunt esenţiale la pacienţii tineri ce prezintă meningită, accidente vasculare, pareze izolate de nervi cranieni, edem papilar de cauze necunoscute, vertij acut sau surditate senzorială recentă. Debutul simptomelor este mai degrabă gradat decât abrupt, uneori precedat câteva săptămâni de cefalee sau modificări de personalitate.

Meningita acută sifilitică apare de obicei în primii doi ani de infecţie. Pacienţii sunt afebrili, iar iritaţia meningeală poate fi evidentă clinic sau vizibilă doar după puncţia lombară. Poate apărea o limfocitoză considerabilă în LCR, deşi în stadiul acut predomină polimorfonuclearele şi ocazional se găseşte şi un nivel scăzut al glucozei. Trebuie căutate şi alte manifestări ale sifilisului secundar, în special erupţia şi hepatomegalia sau semne de disfuncţie hepatică. Caracteristic, apar paralizii ale nervilor cranieni, în special ale nervilor III, VI, VII şi VIII, uneori bilaterale; se mai pot observa edem papilar şi crize convulsive. Mai puţin comun, apar infarcte arteritice în creier sau măduva spinării sau meningită bazală ce poate produce hidrocefalie. Tratamentul, asigurat cât mai precoce, este frecvent eficient.

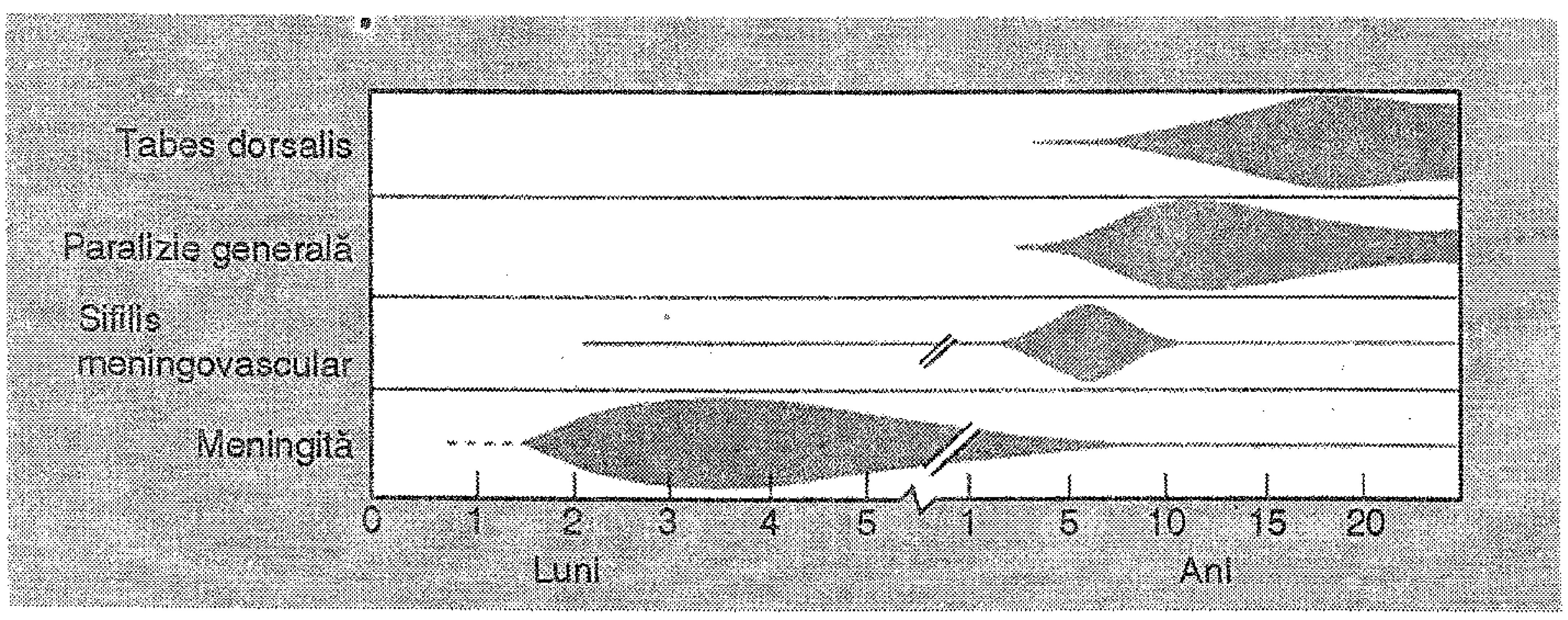


Fig. 15.19. Intervalul aproximativ dintre infecţia primară şi neurosifilisul simptomatic (dupa Hook şi Marra, 1992).

Sindromul neurosifilitic cronic meningovascular rezultă din fibroza leptomeningelui. Astfel, meningita bazală cronică poate produce hidrocefalie și afectarea unor nervi cranieni, inclusiv nervul optic și chiasma. Pot apărea leziuni hipotalamice. Leptomeningita poate produce cefalee, vertij și semne corticale, inclusiv crize convulsive. La nivelul măduvei spinării, leptomeningita cronică este de obicei acompaniată de o demielinizare subpială (halou sifilitic). Meningomielita sifilitică este însoțită de simptome de iritație a rădăcinilor spinale și rezultă deficite motorii și senzitive radiculare ca, de exemplu, sciatică și paralizii ale piciorului. Dacă tabloul clinic este în principal reprezentat de o parapareză foarte lent progresivă cu mici tulburări de sensibilitate, atunci rezultă semnele paraparezei spastice Erb. Localizarea leptomeningitei în regiunea cervicală produce o meningomielită amiotrofică cu deficit motor de obicei asimetric în musculatura brațelor și pe extensorii gâtului, de obicei cu simptome senzitive puține și durere moderată. Poate apărea un debut cu paralizii ale extensiei pumnului. Combinația dintre îngroșarea leptomeningelui și durei (pahimeningită hipertrofică) apare mai ales în regiunea cervicală. Rădăcinile dorsale sunt prinse și pot predomina simptome senzitive și dureri ale brațelor. Aceste sindroame medulare pot fi confundate cu boala neuronului motor dar în general nu produc fasciculații atît de răspândite și nici amiotrofii.

Ocluzia arteritică a vaselor mari și medii apare independent sau poate însoți afectarea leptomeningeală. Orice vas poate fi implicat, în special arterele cerebrale medii și posterioare, producând rezultate similare celor din ocluziile arteriosclerotice, deși apar mai ales la pacienții tineri. Angiografia relevă îngustări multifocale ale vaselor intradurale, asemănătoare cu cele văzute în alte forme de vasculită cerebrală.

Gomele izolate sunt foarte rare deși încă apar. Ele sunt formate din îngroșarea meningeală granulomatoasă focală, incluzând dura mater și producând simptomele unor procese înlocuitoare de spațiu. Excizia chirurgicală adăugată tratamentului cu penicilină poate fi necesară.

Paralizia generală progresivă

Paralizia generală asociată demenței este o meningoencefalită progresivă subacută, ce apare la 5–20 de ani de la infecție. Macroscopic există o ependimită ventriculară granulomatoasă și atrofie, în special în lobii frontali și temporali, deasupra cărora meningele este îngroșat și unde se observă numeroase spirochete. Persistența lor după mulți ani de la infecție și localizarea lor anatomică rămân de neexplicat. Modificările microscopice sunt similare celor văzute în alte forme de encefalită, cum este boala somnului. Simptomele de prezentare sunt vagi, ca în orice demență, constând din modificări de personalitate greu de definit, cu tulburări de memorie, iritabilitate și cefalee, scădere în greutate, scăderea capacității de concentrare și a celei de muncă. Tulburările de comportament apar gradat, cu afectarea progresivă a memoriei, înțelegerii și judecății. Îmbrăcămintea, fizicul și comportamentul social sunt neadecvate. Excesul de alcool, vagabondajul, aberațiile sexuale și diferite idei psihotice pot apărea, deși demența simplă este cea mai adesea întâlnită. Delirul de grandoare este rar. Convulsiile și deficitele neurologice tranzitorii pot însoți deteriorarea mentală sau o pot anunța. Semnele motorii apar gradat, până când pacientul devine dement și cu paralizie generalizată, imobil, mut și incontinent. Decesul este frecvent determinat de o infecție intercurentă.

Semnele fizice apar, de obicei, după agravarea statusului mental. Cel mai frecvent apare o hipomimie facială, tremorul feței, limbii și buzelor și frecvent al întregului corp, dizartrie importantă, modificări pupilare de tip Argyll-Robertson și, cu timpul, o tetrapareză severă progresivă. Tabesul dorsal poate coexista (taboparezā).

Tabesul dorsal

Apariția tabesului dorsal la 10–25 de ani după infecție este frecventă, deși intervalul de timp poate fi mai lung. Histologic se observă o atrofie a rădăcinilor posterioare ale ganglionilor spinali, mai ales în regiunea lombară și toracică inferioară, față de cea cervicală. Fasciculele posterioare sunt degenerate probabil ca fenomen secundar. Poate exista o îngroșare leptomeningeală moderată și difuză, precum și o degenerare a nervilor cranieni. Patogeneza tabesului rămâne neelucidată.

Tabloul clinic este format din triada frecvent întâlnită: dureri lancinante, ataxie a membrelor inferioare și disfuncție sfincteriană datorită hipotoniei vezicale. Aceste simptome sunt frecvent acompaniate de modificări pupilare de tip Argyll-Robertson, absența reflexelor rotuliene și ahiliene, absența sensibilității vibratorii, mioartrokinetice și apariția unor dureri în membrele inferioare care pot fi testate prin ciupirea tendonului lui Ahile (semnul lui Abadie). Simptome similare sunt mai rar întâlnite la nivelul membrelor superioare. Mersul este cu bază de susținere lărgită, stepat și agravat de închiderea ochilor (rombergism). Durerile în membre sunt vii, lancinante. Alte modificări disestezice, uneori cu distribuție radiculară, apar în membre și trunchi deși sensibilitatea superficială este bine păstrată și se observă o reducere a discriminării tactile la nivelul tibiilor, sternului, antebrațelor și zonelor malare ale feței (zonele Hitzig). Pot apărea crize dureroase și disfuncții ale diferitelor organe; cele mai frecvente sunt crizele gastrice cu dureri epigastrice sau dureri în umăr cu sau fără vărsături sau chiar vărsături fără dureri. Nivelurile lichidiene pot fi vizualizate prin radiografia abdominală. De asemenea, mai pot fi prezente: articulațiile de tip Charcot, de obicei la picior sau la coloana lombară; ulcere perforante ale piciorului, hipotonie musculară, ptoză, atrofie optică, distensie colică și vezicală, disfuncții genitale și chiar coexistența cu paralizia generală progresivă (taboupareza).

Afectarea neurooftalmologică

Argyll Robertson a descris în 1869 modificările pupilare ce apar în neurosifilis. Modificările oculare pot fi observate în orice stadiu al afecțiunii, dar cel mai frecvent în tabes și de multe ori ele permit confirmarea diagnosticului. În stadiile tardive, pupilele sunt complet areactive la lumină dar se contractă brusc la convergență sau acomodare (disocierea lumină-apropiere). Pupilele sunt mici, neregulate și există un răspuns slab la stimularea simpatică sau la midriatice. Modificările unilaterale pure sunt foarte rare în contrast cu pupilele tonice. Dilatarea pupilară slabă, atrofia irisului și pupilele neregulate sunt probabil rezultatul unei afectări locale iar mioza și disocierea lumină-apropiere sunt rezultatul gliozei sub-ependimare din zona periapeductală a tegmentului mezencefalic. Această leziune poate fi și cauza unei ptoze bilaterale care contribuie la „faciesul tabetic". Și alte afecțiuni se pot localiza în această zonă cu producerea disociației lumină-apropiere și, ocazional, mioză ca și ptoză, dar nu prezintă semne locale oculare. Este frecvent uitat că absența răspunsului parțial la

lumină cu pupila largă sau mijlocie, mai rar miotică, poate fi observat în pupila tonică.

Afectarea nervului optic poate fi rezultatul inflamației și arteritei nervului în sine în afectarea meningovasculară din sifilisul secundar sau terțiar și poate produce subacut un scotom central cu scăderea importantă a acuității vizuale (nevrita optică). Vasculita papilară cu edem papilar, dar fără afectarea acuității vizuale (perinevrita optică), poate apărea, de asemenea, în sifilisul secundar. În contrast, atrofia optică tabetică, care poate apărea singură sau însoțind tabesul, evoluează de obicei lent, și începe unilateral, înainte de a se bilateraliza. Histologic există o degenerescență a nervilor optici intracranieni și inflamație pială și arahnoidiană în jur. O varietate de defecte de câmp vizual pot fi decelate dar o limitare constrictivă a câmpurilor periferice cu scotom central sau paracentral este frecventă. Tratamentul este, de obicei, ineficient.

Diagnosticul de laborator

Testele serologice pentru sifilis se împart în cele care decelează anticorpii împotriva antigenelor lipidice secundare interacțiunii dintre treponema și gazdă (reagine) și testele ce decelează antigenele derivate din *Treponema pallidum*.

Serologia sanguină

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) este cel mai frecvent utilizat test reaginic și se bazează pe flocularea unei suspensii de cardiolipină, lecitină și colesterol antigenici, cu serul pacientului. El este cuantificat; titrurile mai mari decât 1/8 arată prezența unor infecții active. Titruri mai mici ce pot apărea sunt reacții fals pozitive și pot fi prezente în bolile de colagen, bolile febrile, după vaccinare sau în lepră, la bătrâni, în sarcină, sau în abuzul de droguri. În peste 40% din cazurile active de neurosifilis, de obicei în fazele tardive, reacția VDRL este negativă și poate fi la fel și în caz de SIDA.

Testele antitreponemice specifice cel mai des utilizate sunt TPHA (*Treponema pallidum* hemaglutinare) și FTA-ABS (anticorpi treponemici fluorescenți în serul din care anticorpii antitreponemici au fost anterior absorbiți utilizându-se treponeme nepatogene). Ele sunt pozitive în aproape toate cazurile de sifilis activ la debut sau tardiv. Aceste teste sunt necuantificabile, dar amândouă sunt mult mai sensibile și mai specifice decât testele reaginice. Reacțiile pozitive la aceste teste pot fi găsite persistente după un tratament adecvat al sifilisului, când titrurile pentru VDRL scad și devin negative; reacțiile biologice fals pozitive sunt neobișnuite, dar au fost raportate în cazul unor imunoglobuline anormale. Serologia negativă din sânge aproape exclude o afecțiune activă, cu excepția pacienților infectați cu HIV; numai în cazuri foarte rare de boală activă, serologia din LCR este pozitivă în prezența serologiei specifice din sânge negativă.

Dacă serologia din sânge este pozitivă, examinarea LCR poate fi utilizată pentru a identifica o afectare simptomatică neurologică non luetică, dar este irelevantă pentru sifilisul "decapitat" sau tratat. Estimarea de anticorpi IgM specifici în LCR și ser pentru confirmarea unei boli active, dobândite sau congenitale, poate fi utilă, dar nu este larg răspândită.

Lichidul cefalorahidian

Serologia specifică din LCR este aproape întotdeauna pozitivă în boala activă și frecvent rămâne pozitivă și după un tratament adecvat sau în tabesul vindecat, în timp ce VDRL devine deseori negativ. Astfel, testele serologice specifice nu sunt indicatori buni pentru afecțiunea activă, în timp ce reacția pozitivă a VDRL din LCR este mai potrivită pentru a indica neurosifilisul activ, în special la titruri de peste 1/8. Ocazional poate exista o reacție fals pozitivă la FTA-ABS, dar testarea VDRL și TPHA din LCR sunt reacții specifice pentru neurosifilis.

Mai multe informații sunt obținute din numărarea celulelor și concentrației de proteine din LCR. Neurosifilisul activ de orice tip produce, de obicei, o creștere a celularității de peste 200 elemente /mm^3 mononucleare, predominant limfocite și uneori plasmocite și creșterea concentrației de proteine până la 2 g /l. Ambii parametri sunt în mod obișnuit normali când boala este inactivă și sunt cei mai sensibili indicatori ai efectului tratamentului. Neurosifilisul produce creșterea IgG în LCR și electroforeza LCR arată o creștere a IgG catodic, care poate fi difuză sau în benzi. Aceste modificări pot persista în ciuda tratamentului și nu arată în mod obligatoriu o afecțiune activă.

Tratament

Tratamentul în stadiile inițiale ale oricărei forme de neurosifilis oprește, de obicei, evoluția bolii și chiar permite vindecarea totală. Dacă tratamentul este întârziat, modificările progresive pot fi doar parțial reversibile. Pacienții cu semne de neurosifilis dar cu LCR nereactiv, cum apare în tabesul tardiv, nu se recuperează cu tratament și se pot chiar agrava. În ultimii ani au fost câteva comunicări despre neurosifilisul dezvoltat după tratamentul cu penicilină de obicei administrată ca benzatin penicilină pentru sifilisul la debut și în special la pacienții infectați cu HIV.

Discuțiile sunt încă deschise despre schemele exacte care ar putea fi adoptate pentru tratamentul tuturor cazurilor de neurosifilis. Neurosifilisul activ necesită tratament care este sigur eficient, iar repetarea examinării LCR este necesară pentru evaluarea vindecării. Nivelurile spirochetocide de penicilină din LCR sunt produse prin penicilină G (12–24 mil i.v./zi, pentru 10–15 zile). Procain penicilina (2,4 mil. intramuscular zilnic) asociat cu probenecid oral 2g/zi sau 3g de două ori pe zi de amoxicilină cu probenecid pentru 14 zile pot fi utilizate.

Benzantin penicilina trebuie evitată dacă complianța este discutabilă. Pacienții alergici la penicilină trebuie să primească tetraciclină oral în doze de 500 mg la fiecare 6 ore pentru trei intervale de câte 15 zile, cu o lună pauză între ele. Acoperirea cu corticosteroizi (de exemplu prednisolon 40 mg / zi) pentru primele 3 zile de tratament, penicilina începând după 24 h de la începerea steroizilor, este necesară pentru prevenirea reacției de tip Herxheimer. Această reacție alergică constă din stare generală proastă, febră, cefalee, artralgii și uneori agravarea leziunilor focale, care este de obicei temporară. Această reacție este cel mai probabil să apară în paralizia generală progresivă. O cură mai lungă de steroizi în atrofia optică poate fi favorabilă.

Numărul de celule din LCR ar trebui să revină la normal în 3 luni, iar proteinele în 6 luni. Acest răspuns trebuie verificat, mai ales după tratamente care nu includ penicilină, prin puncții lombare repetate la 6 săptămâni și la 3 luni după terminarea terapiei și după aceea la interval de 6 luni, până când celulele și proteinele au ajuns la normal în 2 determinări succesive. Titrul VDRL, de obicei, scade și poate deveni normal, iar IgG și electroforeza pot reveni la normal, dar serologia specifică poate rămâne deseori pozitivă.

Tratamentul simptomatic poate fi necesar pentru confuzie, ataxie, articulațiile de tip Charcot și retenție urinară. Durerile lancinante se pot trata cu Carbamazepim sau Fenitoin, crizele gastrice cu adrenalină subcutanat (0,5 ml din soluția 1:1000). Partenerii sexuali trebuie verificați, mai ales la cei cu posibilitatea de a fi în stadiile inițiale ale bolii.

Bibliografie

BMJ, editorial (1978). *Modified neurosyphilis.* În: *British Medical Journal* 2, 647-8.

Clark, E.G. and Danbolt, N. (1955). *The Oslo study of the natural history of untreated syphilis.* În: *Journal of Chronic Disease* 2, 311-44.

Currie, J.N., Coppeto, J.R., and Lessel, S. (1988). *Chronic syphilitic meningitis resulting in superior orbital fissure syndrome and posterior fossa gumma.* În: *Journal of Clinical Neuro-ophthalmology* 8, 145-55

Dewhurst, K. (1969). *The neurosyphilitic psychoses today. A survey of 91 cases.* În: *British Journal of Psychiatry* 115, 31-8.

Department of Health (1979-1991). *On the state of the public health.* The annual report of the Chief Medical Officer of the Department of Health. Her Majesty's Stationery Office, London.

Feraru, E.R., Aronow, H.A., and Lipton, R.B. (1990). *Neurosyphilis in AIDS' patients: initial CSF VDRL may be negative.* În: *Neurology* 40, 531-3.

Fletcher, W.A. and Sharpe, J.A. (1986). *Tonic pupils in neurosyphilis.* În: *Neurology* 36, 188-92.

Harner, R.E., Lawton-Smith, J., and Israel, C. (1968). *The FTA - ABS test in late syphilis.* În: *Journal of the American Medical Association* 203, 545-8.

Heathfield, K.W.G. and Aldren Turner, J.W. (1951). *Syphilitic wrist-drop.* În: *Lancet* 2, 566-9.

Holmes, M.D., Brant-Zawadski, M.M., and Simon, R.P. (1984). *Clinical features of meningovascular syphilis.* În: *Neurology* 34, 553-6.

Hook, E.W. III and Marra, C.M.(1992). *Acquired syphilis in adults.* În: *New England Journal of Medicine* 326, 1060-9.

Hooshmand, H., Escobar, M.R., and Kopf, S.W. (1972). *Neurosyphilis. A study of 241 patients.* În: *Journal of the American Medical Association* 219, 726-9.

Joffe, R., Black, M.M., and Floyd, M. (1968). *Changing picture of neurosyphilis: report of seven unusual cases.* În: *British Medical Journal* 1, 211-12.

Johns, D.R., Tierney, M., and Feisensten, D. (1987). *Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus.* În: *New England Journal of Medicine* 316, 1569-71.

Jordan, K.G. (1988). *Modern neurosyphilis - a critical analysis.* În: *Western Journal of Medicine* 149, 47-57.

Katz, D.A., Berger, J.R., Duncan, R.C. (1993). *Neurosyphilis: a comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus.* În: *Archives of Neurology*, 50, 243-9

King, A., Nicol, C., and Rodin, P. (1980). *Veneral diseases.* (4th edn). Bailliere Tilndall, London.

Loewenfeld, I.E. (1969). The Argyll-Robertson pupil, 1869-1969. *A critical survey of the literature.* În: *Survey of Ophtalmology* 14, 199-299.

Lukehart, S.A., Hook, E.W., Baker-Zander, S.A., Collier, A.L., Critchlow, C.W., and Handsfield, H.H. (1988). *Invasion of the central nervous system by Treponema Pallidum: implications for diagnosis and treatment.* În: *Annals of Internal Medicine* 109, 855-62.

Luxon, L., Less, A., and Greenwood, R.J. (1979). *Neurosyphilis today.* În: *Lancet* 1, 90-3.

Martin, J.P. (1925). *Amyotrophic meningomyelitis (spinal progressive muscular atrophy of syphilitic origin).* În: Brain 48, 153-82.

Merritt, H.H., Adams, R.D., and Solomon, H.C. (1946). *Neurosyphilis.* În: *Oxford University Press*, New York.

Moore, J.E. and Hopkins, H.H. (1930). *Asymptomatic neurosyphilis. VI. The prognosis of early and late symptomatic neurosyphilis.* În: *Journal of the American Medical Association* 95, 1637-41.

Musher, D.M., Hamill, R.J., and Baughn, R.E. (1990). *Effects of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and the response to treatment.* În: *Annals of Internal Medicine* 113, 872-81.

Poole, C.J.M. (1984). *Argyll-Robertson pupils due to neurosarcoidoses: evidence for site of lesion.* În: *British Medical Journal* 289, 356.

Schoth, P.E.M. and Waters, E. Ch. (1987). *Penicilin concentrations in serum and CSF during high-dose intravenous treatment for neurosyphilis.* În: *Neurology* 37, 1214-16.

Simon, R.P. (1985). *Neurosyphilis.* În: *Archives of Neurology* 42, 606-13.

Spillane, J.D. (1975). *An atlas of clinical neurology.* (2nd edn). În: *Oxford University Press.*

Tramont, E.C. (1987). *Syphilis in the AIDS era.* În: *New England Journal of Medicine* 316, 1600-1.

Varz, K.A., *et al.* (1974). *Neurosyphilis and diffuse cerebral angiopathy: a case report.* În: *Neurology* 24, 472-6

Wang, A.M., Barriger, T.K., and Wesolowski, D.P. (1991). *Intracranial gamma mimicking a tuber cinercum tumour.* În: *Computerised Medical Imaging and Graphics* 15, 57-60.

Wilner, E. and Brody, J.A. (1968). *Prognosis of general paresis after treatment.* În: *Lancet* 2, 1370-1.

16. Bolile neuronului motor

M. DONAGHY
(*Traducerea: Sanda Nica*)

Introducere

Bolile neuronului motor sunt rezultatul pierderii selective a funcţiilor primului sau/şi celui de-al doilea neuron motor care controlează motilitatea voluntară a membrelor sau a musculaturii bulbare. Termenul de "boală a neuronului motor" este mai adecvat descrierii unui grup de boli între care se poate face diagnostic diferenţial; în trecut el a fost sinonim sclerozei laterale amiotrofice, cea mai gravă dintre aceste afecţiuni. Diagnosticul corect este esenţial pentru a putea avertiza pacientul asupra prognosticului, pentru identificarea acelor boli cu determinism genetic şi pentru administrarea terapiei imunosupresoare pacienţilor cu sindroame de neuron motor periferic dobândite.

Tabelul 16.1. **Clasificarea bolilor neuronului motor**

Clasificare
Sindroame de neuron motor central şi periferic
Scleroza laterală amiotrofică:
– sporadică (*A, V*)
– familială, cu debut la adult (**D*), (*A*)
– familială, cu debut juvenil (**R*), (*C*)
Sindroame de neuron motor periferic
Neuronopatia motorie proximală ereditară:
– forma acută infantilă (Werdnig-Hoffmann) (**R*) (*I*)
– forma cronică a copilului (Kugelberg-Welander) (**R*), (*I, C*)
– cu debut la adult (**R*), (*A*)
– cu debut la adult (**D*), (*C,A*)
Paralizia bulbară ereditară
– cu surditate (Brown-Violetto-van Laere) (*) (*C,A*)
– fără surditate (Fazio-Londe) (**R*) (*C*)
Neuronopatia bulbo-spinală X-legată (*) (*A,V*)
Deficienţa de hexosaminidază (**R*) (*C,A*)
Neurõnopatia motorie multifocală (*A,V*)
Sindromul postpolio (*V*)
Sindromul postiradiere (*A,V*)
Atrofia musculară spinală ce afectează un membru, focală sau segmentală (*A*)
Sindromul de neuron motor central
Scleroza laterală primară (*A,V*)
Paraplegia spastică ereditară (**D*), (*A,V*)
Lathyrism (*A*)

* Boli ereditare: *D*= dominante; *R* = recesive
Vârsta de debut: *I* = prima copilărie; *C* = copilărie; *A* = adult (15–50 ani); *V*= vârstnici (peste 50 ani).

În practică, diagnosticul diferenţial necesită o clasificare clinică şi electrofiziologică a bolilor care pot afecta neuronul motor central, periferic sau pe ambii. Această diferenţiere anatomică se măreşte cu vârsta de debut, cu gradul de invaliditate şi cu incidenţa familială (tabelul 16.1). Sensibilitatea şi funcţiile cognitive nu sunt afectate în bolile neuronului motor.

Semnele clinice de afectare a neuronului motor periferic constau în amiotrofii, fasciculaţii şi deficit motor flasc. Reflexele osteotendinoase sunt adesea păstrate până la denervarea masivă sau transformarea fibroasă a muşchiului afectat. Fasciculaţiile sunt mişcări uşoare în interiorul unui muşchi, care sunt insuficiente pentru producerea mişcării; electromiografia arată că ele corespund unor descărcări simultane ale tuturor fibrelor musculare ce formează o unitate motorie. Studiile conducerii nervoase exclud o neuropatie periferică (vezi capitolul 17). Electromiografia ajută la diferenţierea unei denervări de o miopatie (vezi capitolul 2.5). Biopsia musculară este adesea necesară pentru excluderea unei miopatii, mai ales în cazul sindroamelor ce determină deficit motor proximal progresiv.

Afectarea neuronului motor central determină apariţia spasticităţii, clonusului, răspunsului plantar în extensie şi deficit motor. Reflexele cutanate abdominale sunt adesea nemodificate în bolile neuronului motor central. Aceasta contrastează cu absenţa lor în afectări medulare prin tumori, compresiuni sau boli demielinizante. Controlul sfincterian şi funcţia sexuală sunt în mod normal conservate în bolile neuronului motor, chiar dacă deficitul de forţă al musculaturii trunchiului şi abdomenului fac evacuarea lentă şi dificilă.

În marea majoritate, bolile neuronului motor sunt incurabile şi, de aceea, tratamentul are rolul de a minimaliza diversele invalidări. Malnutriţia datorată disfagiei poate fi prevenită prin alimentare pe sondă nazogastrică sau gastrostomă. Deficitul musculaturii respiratorii poate fi compensat prin forme variate de respiraţie asistată, incluzând presiunea pozitivă continuă în căile aeriene prin mască facială. Spasticitatea de la nivelul membrelor poate fi diminuată cu baclofen, dantrolen sau diazepam. Scaunele cu rotile sau dispozitivele pentru membrele superioare pot ajuta la depăşirea deficitelor funcţionale ale membrelor. Aparatura electronică de comunicare este utilă celor cu un limbaj incomprehensibil. Amitriptilina poate ajuta la diminuarea labilităţii emoţionale a pseudobulbarilor. Modificări casnice şi la locul de muncă pot permite pacientului să fie independent în ciuda invalidărilor.

Sindroame de neuron motor central şi periferic

Scleroza laterală amiotrofică

Scleroza laterală amiotrofică are o răspândire generală, cu o incidenţă de 1–1,5 la 100 000 locuitori şi o prevalenţă de 4–6 la 100 000. Este mai frecventă la bărbaţi, iar incidenţa creşte o dată cu vârsta; este o boală puţin obişnuită înainte de a cincea decadă de viaţă. Cauzele formelor obişnuite sporadice ale sclerozei laterale amiotrofice nu se cunosc. Incidenţa sa este mai crescută în zonele Pacificului de vest, în special în insula Guam şi peninsula japoneză Kii, unde debutează la adulţi tineri şi se poate asocia cu demenţă şi parkinsonism. Transmiterea autosomal dominantă este evidenţiată la circa 5% dintre pacienţii cu scleroză laterală amiotrofică instalată la adulţi şi se asociază uneori cu o mutaţie a genei superoxid dismutazei. Are tendinţa de a debuta la adultul tânăr şi se poate însoţi de simptome senzitive minore. În Africa de Nord a fost descrisă o formă juvenilă rară, autosomal recesivă de scleroză laterală amiotrofică, cu afectare predominant bulbară.

Patologie

Motoneuronii sunt distruşi în zonele afectate clinic ale măduvei şi bulbului. Neuronii restanţi pot avea incluzii citoplasmatice (corpusculi Bumina) şi acumulări de neurofilamente proximal, la nivelul axonilor (sferoizi). Numărul celulelor Betz din cortexul motor scade, iar tracturile piramidale degenerează. Se afirmă tot mai mult că şi alţi neuroni pot fi afectaţi în boala neuronului motor, chiar dacă acest lucru nu este totdeauna evident clinic. Pot fi afectaţi neuronii senzitivi periferici şi neuronii columnelor Clarke şi până la 10 % dintre pacienţi pot dezvolta demenţă medie, adesea de tip frontal. Studii recente dovedesc că scleroza laterală amiotrofică este fie o afecţiune neurodegenerativă în care motoneuronii reprezintă esenţa bolii, fie se asociază, în unele cazuri, cu alte degenerescenţe neuronale. Totuşi, pentru diagnosticul clinic precoce al sclerozei laterale amiotrofice se iau în considerare doar manifestările pur motorii.

Semne clinice

Iniţial, pacientul are fie semne bulbare, fie spinale, deşi, pe măsură ce boala avansează, se întâlnesc ambele tipuri de simptome.

Forma bulbară determină disfagie, disfonie şi aspiraţia alimentelor datorată deficitelor de forţă la nivelul limbii, faringelui şi laringelui. Limba este atrofiată, lipsită de forţă, cu fasciculaţii, mişcările palatului sunt reduse şi forţa tusei este diminuată datorită paraliziei corzilor vocale. Această paralizie bulbară este în mod obişnuit asociată sau chiar precedată de o afectare pseudobulbară variabilă. Limba este spastică şi imobilă, vorbirea este disfonică şi există instabilitate emoţională, cum ar fi râs sau plâns necontrolat. Afectarea funcţiei respiratorii poate să apară datorită deficitului musculaturii intercostale şi diafragmului; mai rar, în scleroza laterală amitrofică, apare dispneea. Deficitul diafragmului poate fi evidenţiat clinic observând retragerea abdomenului superior în loc de bombarea sa în a doua jumătate a inspiraţiei. Mai mult, capacitatea vitală este substanţial redusă în clinostatism, comparativ cu ortostatismul, deoarece greutatea hepatică nu mai ajută la coborîrea diafragmului.

Forma spinală de scleroză laterală amiotrofică se însoţeşte adesea de amiotrofii şi deficit motor distal al unui membru, şi frecvent asociază deficitul distal al unui membru superior cu cel distal de la nivelul unui membru inferior. Afectarea asimptomatică a celuilalt membru este adesea evidenţiabilă prin examenul clinic. Este important pentru diagnostic să se evidenţieze asocierea semnelor de neuron motor central şi periferic la cel puţin două membre. Fasciculaţiile generalizate, clonusul sau hiperreflectivitatea osteotendinoasă sunt semne importante. Cu timpul, membrele devin neutilizabile prin denervarea progresivă. Pacienţii devin dependenţi de un scaun cu rotile sau imobilizaţi la pat, sunt incapabili să-şi folosească braţele pentru autoîngrijire sau alimentaţie. În ciuda poziţiei culcate îndelungate, apariţia escarelor nu este frecventă, deoarece reglarea circulaţiei tegumentare şi a secreţiilor nu este afectată. Controlul sfincterian nu este modificat, deşi, ca urmare a imobilizării şi a slăbirii centurii abdominale, pot apărea tulburări de tranzit intestinal.

Prognostic

Scleroza laterală amiotrofică are caracter progresiv, atât în ceea ce priveşte severitatea cât şi în privinţa extinderii musculaturii afectate. Decesul survine în mod obişnuit ca urmare a tulburărilor respiratorii prin sufocare sau pneumonie de aspiraţie; malnutriţia contribuie şi ea. Supravieţuirea medie de la primul simptom, la cei cu afectare bulbară este de aproximativ 20 luni, cu supravieţuire de peste 5 ani de doar 5%. Diagnosticul diferenţial cu neuronopatia bulbospinală X-legată trebuie luat în considerare în aceste situaţii de supravieţuire mai îndelungată. Media de supravieţuire pentru cei cu formă spinală este de aproximativ 29 luni, cu aproape 15% supravieţuire de 5 ani. Deşi a fost descris un sindrom subacut şi reversibil asemănător sclerozei laterale amiotrofice, acesta este atât de rar, încât nu poate influenţa prognosticul formei comune.

Diagnosticul diferenţial şi investigaţiile

Diagnosticul de scleroză laterală amiotrofică este, de obicei, evident de la examenul clinic. Adesea, doar examenele electrofiziologice sunt necesare pentru confirmarea degenerării, pentru a exclude o posibilă miopatie curabilă sau o neuropatie demielinizantă. Uneori, afectarea neuronului motor central nu poate fi demonstrată clinic, mai ales la pacienţii fără semnul Babinski, datorită unei degenerări severe a extensorului propriu al halucelui. Aceste cazuri pot fi elucidate prin măsurarea conducerii centrale motorii după stimularea electromagnetică a creierului. Dacă pacientul se prezintă cu o combinaţie între denervare la nivelul membrului superior şi semne de neuron motor central la membrele inferioare, trebuie investigat canalul spinal cervical cu ajutorul rezonanţei magnetice sau mielografiei, pentru a exclude o leziune compresivă, cel mai adesea o radiculomielopatie spondilozică.

Problemele de diagnostic diferenţial ale sclerozei laterale amiotrofice sunt puse în general de alte boli ale neuronului motor. Lipsa afectării neuronului motor central duce la alte posibilităţi de diagnostic diferenţial. Sindromul postpoliomielitic se datorează unei deteriorări lente la nivelul membrelor sau a funcţiilor bulbare, la câteva decenii după poliomelita acută. Neuronopatia bulbospinală X-legată are o progresivitate mai lentă decât scleroza laterală amiotrofică; grimasele constau, de obicei, din contracţii caracteristice la nivel facial inferior; ginecomastia, diabetul zaharat sau conducere nervoasă senzitivă modificată sunt adesea evidenţiabile; de asemenea, alţi membrii de sex masculin din familie pot fi afectaţi. Neuronopatia apare de obicei insidios afectând în special braţele, se poate asocia cu paraproteinemie sau anticorpi antigangliozidici şi poate determina diminuarea conducerii motorii sau bloc de conducere. Neuronopatia motorie proximală ereditară a adultului are o progresivitate foarte lentă, cu afectare precoce şi simetrică a musculaturii proximale şi afectare rară a celei bulbare.

Dialogul medic-bolnav

Medicii şi rudele sunt adesea tentate din compasiune să ignore faţă de bolnav diagnosticul de scleroză laterală amiotrofică. Dacă pacienţii depistează acest complot, îşi pierd încrederea întrun moment când ameninţarea decesului nu este departe, iar relaţiile bazate pe încredere au o valoare inestimabilă. Când li se dă posibilitatea, pacienţii arată că doresc să ştie numele bolii, evoluţia şi pot dori detalii despre modul de deces. Desigur, trebuie să se răspundă cinstit la întrebări, deşi uneori este preferabil, în anumite etape, să se discute cu soţul/soţia, pentru a diminua impactul negativ asupra psihicului bolnavului. O dată diagnosticul spus, medicul trebuie să specifice particularităţile prezentate de pacientul cu scleroză laterală amiotrofică înainte ca acesta să fie demoralizat de informaţiile sumare pe care şi le poate procura din diverse cărţi.

Tratament

În scleroza laterală amiotrofică nu există nici un tratament eficace. Totuşi, se pot face multe pentru depăşirea invalidităţilor şi uşurarea suferinţelor cu ajutorul unei echipe de îngrijire formată din logoped, psihoterapeut, terapeutul profesional, sociolog şi medic. Asociaţia pentru Bolile Neuronului Motor este adesea utilă în procurarea materialelor necesare. Disfagia gravă este tratată prin gastrostomă percutană. Este util ca pacientul sau ajutorul lui să poată folosi bine membrele superioare şi să nu prezinte tulburări de vedere pentru a putea schimba la domiciliu pungile cu substanţe nutritive. Dacă vizualizarea deglutiţiei arată că disfagia se datorează unui spasm cricofaringian, poate fi utilă secţionarea muşchiului cricofaringian. Tulburările de limbaj pot fi depăşite cu ajutorul unor dispozitive computerizate de comunicare, acţionate prin modalităţi adecvate, cum ar fi apăsarea, suflarea, înclinarea capului, în raport cu musculatura rămasă puternică. Decizia în privinţa instituirii respiraţiei asistate pune probleme complexe practice şi etice. Pacienţii cu deficit diafragmatic şi dispnee nocturnă pot fi ajutaţi de presiunea pozitivă continuă în căile aeriene, obţinută cu ajutorul unei măşti. Rar se recomandă intubaţia endotraheală şi ventilaţia într-o afecţiune cu deficite generalizate şi ireversibile.

Sindroamele de neuron motor periferic

Aceste forme de boală a neuronului motor au în general un caracter mult mai benign decât scleroza laterală amiotrofică. Aici sunt incluse bolile descrise înainte ca atrofia musculară spinală şi atrofia musculară progresivă. Diagnosticul diferenţial între sindroamele de neuron motor periferic este legat în special de vârsta apariţiei, caracterele deficitului şi un eventual istoric familial.

Neuronopatia motorie proximală ereditară

Forma acută infantilă (Boala Werdnig – Hoffmann)

Aceasta este una dintre cele mai comune boli autosomal recesive fatale ale copilului. Frecvenţa bolii, de aproximativ 1:25 000 în Anglia, rezultă dintr-o frecvenţă a genei de 1:160. Înainte de 6 luni, sugarii devin inactivi, lipsiţi de forţă, hipotoni, se alimentează prost, iar achiziţiile motorii sunt extrem de lente. Pot prezenta malformaţii congenitale ale membrelor şi, privind retrospectiv, mişcările fetale pot fi adesea absente sau rare. Pot avea deficit lingual şi fasciculaţii la nivelul limbii. Controlul de poziţie a extremităţii cefalice este dificil, iar lipsa reflexivităţii şi a mişcărilor proximale adecvate ale membrelor conferă copilului o poziţie de "broască". Mişcările respiratorii sunt diminuate, cu afectarea marcată a musculaturii intercostale. Jumătate dintre sugari mor până la 6 luni şi aproape toţi până la 18 luni, în general ca urmare a complicaţiilor pulmonare.

Forma cronică a copilului (Boala Kugelberg – Welander)

Această formă poate debuta de la vârsta de sugar până la adolescenţă. Este tot autosomal recesivă, poate fi neomogenă genetic şi poate debuta diferit în cadrul aceleaşi familii. Poate fi asemănătoare bolii Werdnig-Hoffmann dacă debutează devreme, dar are un caracter mai benign. Peste 90% dintre pacienţi pot sta fără sprijin şi potmerge la un moment dat, deşi aceste achiziţii pot fi ulterior pierdute. Afectarea limbii se întâlneşte doar la jumătate dintre pacienţi, iar o disfagie marcată este neobişnuită. Unii pacienţi prezintă insuficienţă respiratorie ca urmare a afectării musculaturii intercostale. Deficitul motor proximal de la nivelul membrelor are o progresivitate lentă şi se poate stabiliza spontan. Cei cu deficite motorii severe precoce pot prezenta malformaţii secundare vertebrale şi articulare. Prognosticul variază, deşi supravieţuirea spre vârsta medie este frecventă. Este important, deşi iniţial dificil, să se diferenţieze cei cu debut precoce şi fără un istoric familial de boală Werdnig-Hoffmann.

Formele adultului

Forma autosomal recesivă a adultului debutează între 15 şi 60 de ani, cu maximum de frecvenţă în decada a patra. Se instalează un deficit motor proximal lent progresiv la nivelul membrelor, dar numai în decadele a şasea sau a şaptea poate să apară imposibilitatea mersului. Speranţa de viaţă este doar uşor redusă. Poate fi afectată şi musculatura distală; reflexele osteotendinoase sunt în general absente, dar afectarea bulbară este neobişnuită. Absenţa semnelor de neuron motor central şi a afectării bulbare şi, în special, progresivitatea lentă o diferenţiază de scleroza laterală amiotrofică.

Formele autosomal dominante sunt rare şi se împart în două tipuri, cu debut în copilărie şi, respectiv, la adultul tânăr. Deficitul la nivelul membrelor este predominant proximal, poate să apară afectarea bulbară, deşi aceasta este neobişnuită. Forma juvenilă se poate stabiliza în adolescenţă şi mersul rămâne posibil până la vârste mai înaintate. Formele adultului se însoţesc de mai multe inabilităţi. Absenţa semnelor de neuron motor central diferenţiază această formă de scleroza laterală amiotrofică.

Neuronopatia bulbospinală recesivă X-legată (sindromul Kennedy)

Această afecţiune apare doar la bărbaţi, cu debut în decadele a treia până la a cincea de viaţă. Se datorează unei mutaţii ce determină creşterea lungimii secvenţelor CAG la nivelul genei receptoare androgene. Testele diagnostice actuale se bazează pe analiza genetică moleculară. În general, deficitul motor afectează iniţial musculatura centurii scapulare sau pelviene, iar simptomele bulbare nu sunt uneori prezente mai devreme de 20 ani sau nu apar deloc. Fasciculaţiile sunt în mod obişnuit vizibile la nivelul membrelor, limbii şi musculaturii faciale. Caracteristic, contracţia musculaturii bărbiei se face prin strângerea buzelor sau grimase. Deficitul este doar lent progresiv. Majoritatea pacienţilor supravieţuiesc până în decada a şaptea sau a opta, cu excepţia cazurilor când afectarea bulbară este deosebit de gravă. Boala este uneori greşit diagnosticată ca scleroză laterală amiotrofică, până când se sesizează evoluţia neobişnuit de lentă. Spre deosebire de scleroza laterală amiotrofică, nu apar semne de neuron motor central, pacienţii prezintă ginecomastie, diabet zaharat şi nu există potenţiale de acţiune ale nervilor senzitivi.

Deficienţa de hexosaminidază

Gangliosidoza GM_1 autosomal recesivă determină multiple aspecte neurologice, uneori ca sindrom de neuron motor pur, datorat afectării neuronului motor periferic şi, mai rar, a celui central. Frecvent se asociază şi alte deficite neurologice, cum ar fi

ataxia cerebeloasă sau demenţa. Determinarea hexosaminidazei se face doar acelor pacienţi cu debut precoce al unor tulburări neobişnuite de neuron motor, în special la evreii Ashkenazi.

Paralizia bulbară ereditară

Sindromul Brown-Violetto-van Laere apare la adolescenţi cu surditate senzorineurală bilaterală, urmată după câţiva ani de deficit motor bulbar, facial, al membrelor şi uneori al musculaturii respiratorii. Boala Fazio-Londe este o paralizie bulbară a copilului, fără surditate, la care afectarea musculaturii respiratorii poate determina decesul în câţiva ani. În general are caracter autosomal recesiv.

Neuronopatia motorie focală sau segmentală ce afectează un membru

Această afecţiune este cunoscută şi ca atrofie musculară spinală cronică asimetrică sau focală. Deşi majoritatea cazurilor descrise provin din Japonia şi Asia, boala poate fi întâlnită oriunde în lume. În general, apare sporadic la bărbaţi tineri. Debutul este cu deficit motor la o mână sau un antebraţ. Boala progresează net în primii 2 ani, fie înainte de a se stabiliza, fie de a se instala o progresie lentă. Iniţial poate fi diagnosticată ca scleroză laterală amiotrofică, dar afectarea neuronilor motori centrali sau bulbari nu apare şi extinderea la alte membre nu este frecventă. Este necesară studierea conducerii nervoase pentru a elimina o posibilă neuropatie compresivă sau o neuropatie motorie multifocală cu bloc de conducere. Examinarea RMN a măduvei cervicale poate decela o cavitate siringomelică sau alte boli ale măduvei.

Sindromul de neuron motor postiradiere

Poate să apară după luni sau ani de la o iradiere a măduvei toracale sau lombare făcută pentru tumori testiculare sau limfoame. În general, sunt afectate ambele membre inferioare, mai rar unul singur, dar sunt respectate sfincterele şi sensibilitatea . În plexopatia de iradiere nu apar dureri iar electrofiziologic nu se evidenţiază descărcări miokimice sau potenţiale de acţiune senzitive anormale. Se exclude recurenţa tumorilor prin imagistica normală a plexului lombosacrat şi a cozii de cal, precum şi, pe plan clinic, prin absenţa durerilor.

Sindromul postpoliomielitic

Un deficit motor lent progresiv poate afecta, după mai bine de douăzeci de ani, musculatura deja afectată de o poliomielită acută paralizantă. Deşi afectează în principal membrele, aproximativ jumătate dintre pacienţi prezintă tulburări respiratorii moderate sau disfagie. Deteriorarea lentă, lipsa afectării neuronului motor central şi mai ales istoricul pot ajuta la diferenţierea sindromului postpoliomielitic de scleroza laterală amiotrofică. Electromiografia evidenţiază unităţi motorii gigante tipice de reinervare intinsă în timpul refacerii după poliomielita acută.

Neuropatia şi neuronopatia motorie multifocală

Pacienţii cu această suferinţă pot avea oricând în viaţa adultă un deficit motor multifocal şi lent progresiv pentru circa 20 ani. Aspectul clinic este foarte diferit. Cea mai afectată este musculatura distală a membrelor, adesea asimetric. Primele şi cele mai severe simptome apar la nivelul braţelor. Absenţa reflexelor este limitată la nivelul musculaturii afectate. Din punct de vedere neurofiziologic există o mare variabilitate, mergând de la denervarea musculară, până la blocul multifocal de conducere al nervilor motori şi, uneori, o neuropatie pur motorie, periferică, difuză, demielinizantă. Anticorpii serici antigangliozidici GM_1 se evidenţiază la cel puţin jumătate dintre pacienţi, dar nu au o semnificaţie patogenică dovedită. Prezenţa acestor anticorpi a fost considerată specifică până au fost evidenţiaţi şi în alte boli neurologice. Adesea apare paraproteinemia, în particular IgG. Aceste neuropatii motorii în general au un caracter lent progresiv, uneori evoluează în trepte şi, ocazional, pot apărea remisiuni spontane. Este importantă depistarea subgrupelor de pacienţi cu bloc de conducere motorie multifocală sau cu neuropatie demielinizantă difuză, deoarece ei pot beneficia de terapia imunopresoare. Deşi ciclofosfamida se dovedeşte utilă, ea este folosită doar pentru pacienţii cu deficite severe sau scădere progresivă a forţei. Terapia cu doze mari de imunoglobuline umane intravenos poate duce la ameliorări spectaculoase temporare. Din păcate, neuropatia motorie multifocală nu este ameliorată de terapia steroidiană care poate chiar precipita agravările ulterioare.

Sindroamele de neuron motor central

Sindroamele de neuron motor central sunt cele mai rare forme ale bolilor neuronului motor. Pot fi luate în considerare doar după ce imaginile de rezonanţă magnetică exclud boli structurale sau demielinizante la nivelul măduvei, foramenului magnum sau a creierului. În general, în bolile neuronului motor central, spasticitatea este adesea severă, dar, din nefericire, medicaţia antispastică este aproape lipsită de eficacitate. Rar, pot fi întâlnite sindroame de neuron motor central asociate sifilisului, bolii Lyme şi infectări cu HTLV-1.

Scleroza laterală primară

Această formă rară şi sporadică de boală a neuronului motor debutează în jurul vârstei de 50 ani şi are o progresie lentă de aproximativ 15 ani. Semnele clinice sunt în totalitate datorate degenerării neuronilor motori centrali destinaţi măduvei sau motoneuronilor bulbari. Spasticitatea şi deficitul motor încep în general insidios la nivelul membrelor inferioare şi au un caracter ascendent, în final afectând musculatura bulbară. Mai rar, pacienţii prezintă dizartrie izolată sau simptome de paralizie pseudobulbară. Labilitatea emoţională pseudobulbară este adesea chinuitoare pentru aceşti pacienţi, datorită funcţiilor lor cognitive normale şi adesea răspunde bine la tratamentul cu amitriptilină. Funcţia vezicală este în general păstrată, cel puţin până în stadiile finale. Electromiografia nu relevă denervarea musculară aşteptată în formele de scleroză laterală amiotrofică în care predomină afectarea neuronului motor central. Imaginile RMN evidenţiază atrofia cortexului motor al girusului precentral, reflectând pierderea neuronilor Betz unde îşi are originea tractul piramidal. Conducerea motorie centrală este net diminuată după stimularea electromagnetică a cortexului motor.

Paraplegia spastică familială "pură", autosomal dominantă

Pot fi moştenite multe forme de parapareză spastică simetrică lent progresivă, cel mai adesea cu caracter autosomal dominant cu debut din decada a patra până în a şasea de viaţă.

Gradul de spasticitate a membrelor inferioare depăşeşte adesea severitatea deficitului motor. Afectarea bulbară este foarte rară, iar funcţiile membrelor superioare sunt păstrate în ciuda unei grave afectări a membrelor inferioare. Boala este lent progresivă; poate rămâne asimptomatică la unii membrii din familie, putând fi evidenţiată când se caută caracterul familial al bolii. Controlul sfincterian nu este afectat, dar poate să apară impotenţă sexuală.

Lathirismul

Neurolathirismul este o parapareză spastică datorată ingestiei regulate de măzăriche (lintea pratului sau *Lathyrus sativus*) timp de câteva luni. Este endemică în unele zone ale Indiei şi poate fi epidemică în timpuri de foamete. Pacienţii au o parapareză spastică, atât subacută cât şi cronică, cu mers caracteristic forfecat, în care greutatea este preluată mai ales de către călcâie. O dată instalată, boala nu este în general progresivă, dar vindecarea este limitată sau nu se poate produce, chiar dacă încetează ingestia de măzăriche.

Bibliografie

Cochrane, G and Donaghy, M. (1993). *Motor neuron disease.* În: *Neurological rehabilitation,* (ed. R.J. Greenwood, M.P. Barnes, T.M. MacMillan and C.D. Ward), pp. 571-85. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Gregory, R.P., Mills, K.R. and Donaghy,M. (1993). *Progressive sensory nerve dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective clinical and neurophysiological study.* În: *Journal of Neurology,* 240, 309-14.

Donaghy,M. et al. (1994). *Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration following steroid therapy and improvement with intravenous immunoglobulin.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 57, (in press).

Harding, A.E. (1993), *Inherited neuronal atrophy and degeneration predominantly of lower motor neurons.* În: *Peripheral neuropathy,* (3rd edn), (ed. P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin, P.A. Low and J.F. Poduslo), Ch. 55, W.B. Saunders, Philadelphia.

Howard, R.S., Wiles, C.M. and Loh, L. (1989). *Respiratory complications and their management in motor neuron disease.* În: *Brain* 112, 1155-70.

La Spada, A.R., Wilson, E.M., Lubahn, D.B., Harding, A.E. and Fischbeck, K.H. (1991). *Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy.* În: *Nature* 352, 77-9.

Ludolph, A.C., Hugon, J., Dwivedi, M.P., Schaumburg, H.H. and Spencer, P.S. (1987). *Studies on the aetilogy and pathogenesis of motor neuron diseases. I Lathyrism: clinical findings in established cases.* În: *Brain* 110, 149-66.

McShane, M. A., Boyd, S., Harding, B., Brett, E. M., and Wilson, J. (1992). *Progressive bulbar paralysis of childhood. A reappraisal of Fazio-Londe disease.* În: *Brain* 115, 1889-900.

Olney, R. K., Aminoff, M. J., and So, Y.T. (1991). *Clinical and electrodiagnostic features of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy.* În: *Neurology* 41, 823-8.

Pestronk, A., et al. (1990). *Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titres of antiglycolipid antibodies.* În: *Annals of Neurology* 27, 316-26.

Pringle, C. E., Hudson, A. J., Munoz, D.G., Kiernan, J. A., Brown, W. F., and Ebers, G. C. (1992). *Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria.* În: *Brain* 115, 495-520.

Rosen, D. R., *et al.* (1993). *Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.* În: *Nature* 362, 59-62.

Sobue, I., Saito, N., Ilda, M., and Ando, K. (1978). *Juvenile type of distal and segmental muscular atrophy of upper extremities.* În: *Annals of Neurology* 3, 429-37.

Sonies, B. C. and Dalakas, M.C. (1991). *Dysphagia in patients with the post-polio syndrome.* În: New England Journal of Medicine 324, 1162-7.

Tandan, R. and Bradley, W. G. (1985a). *Amyotrophic lateral sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management.* În: *Annals of Neurology* 18, 271-80.

Tandan, R. and Bradley, W. G. (1985b). *Amyotrophic lateral sclerosis: Part 2. Etiopathogenesis.* În: *Annals of Neurology* 18, 419-31.

17. Neuropatia periferică

P.K. THOMAS

(Traducerea: Sanda Nica)

Consideraţii fiziopatologice

Nervii periferici sunt formaţi din fascicule de axoni mielinizaţi sau nemielinizaţi, care îşi au corpul celular în coarnele anterioare, ganglionul dorsal sau în ganglionul vegetativ. Fasciculele sunt înconjurate de o teacă lamelată, perinervul, care este o barieră ce separă compartimentul intrafascicular sau endoneural de ţesutul extracelular. Trunchiurile nervoase periferice sunt formate în general din câteva fascicule delimitate de principala tunică conjunctivă epineurală. Vasele de nutriţie sunt în legătură cu o reţea anastomotică longitudinală de arteriole şi venule din epinerv. Aceasta comunică prin vase perforante cu o reţea capilară anastomotică intrafasciculară longitudinală. Sistemul anastomotic este extrem de eficient: experimental, este greu să se producă ischemia trunchiurilor nervoase prin ligaturarea vaselor de nutriţie. De aceea, apariţia unei neuropatii ischemice implică o insuficienţă vasculară întinsă. Există o barieră nerv-sânge, la nivelul nervilor periferici (exceptând ganglionii senzitivi şi vegetativi) comparabilă cu bariera hemato-encefalică. Aceasta, alături de bariera de difuziune reprezentată de perinerv, reglează probabil compoziţia lichidului celular din ţesutul conjuctiv endoneural şi, prin aceasta, mediul ionic al fibrelor nervoase.

Toate fibrele nervoase, mielinizate sau nu, sunt în contact strâns cu celulele satelite, celulele Schwann. Este cert că aceste celule constituie un suport metabolic pentru axoni, care adesea se întind la distanţe considerabile de perikarion. În fibrele mielinizate, segmentele de mielină provin din spiralarea membranei celulelor Schwann în jurul axonilor. Axonii sunt expuşi la nivelul nodurilor Ranvier, care reprezintă întreruperi ale segmentelor de mielină adiacente. Conducerea în axonii nemielinizaţi se face prin propagarea unei unde continue de depolarizare, potenţialul de acţiune, care migrează de-a lungul axolemei. În fibrele mielinizate, datorită rezistenţei electrice mari a lipidelor din lamelele de mielină, generarea potenţialului de acţiune este limitată la zona nodurilor Ranvier. Ca urmare, conducerea este saltatorie, sărind de la un nod la altul prin curenţi locali ce traversează axonul şi lichidul extracelular. Prin aceasta, viteza de conducere creşte de la circa 1 m/s în axonii nemielinizaţi până la 60–70 m/s în fibrele groase mielinizate ale nervilor.

Majoritatea mecanismelor de sinteză din neuroni au loc în corpul celular. Materialele sintetizate sunt apoi transportate de-a lungul axonilor către terminaţiile fibrelor printr-un sistem de transport activ. Aceasta implică un sistem rapid cu o viteză în jur de 400 mm/zi şi un sistem lent în care proteinele structurale se deplasează cu 1–2 mm/zi. Sistemul este bidirecţional: în afara celor două fluxuri anterograde, există şi un sistem retrograd de transport, inclusiv al factorilor neurotrofici, înapoi, din periferie către corpul celular. Sistemul retrograd este implicat în reglarea sintezei proteinelor în corpul celular şi, probabil, transportă semnalul pentru cromatoliză care decurge din secţiunea transversală a fibrei nervoase.

Tulburările funcţiilor nervilor periferici pot fi clasificate în raport cu locul modificărilor primare. Bolile care duc la moartea neuronului în întregime, cu pierderea corpului celular şi a axonului, sunt numite neuronopatii. Bolile care afectează în mod selectiv axonii sunt numite axonopatii. Se poate pune în evidenţă o lezare selectivă a conducerii nervoase în intoxicaţii cu tetradotoxină care blochează canalele de sodiu la nivelul nodurilor. Axonopatiile pot fi focale sau generalizate. Axonopatiile focale apar ca rezultat al unor factori ca traumele sau ischemia. Întreruperea axonală duce la degenerescenţa walleriană dincolo de locul leziunii. Refacerea se realizează prin regenerarea axonală care este un proces lent: media regenerării axonale este de circa 1–2 mm/zi.

Axonopatiile generalizate determină adesea o degenerare selectivă a porţiunii distale a fibrelor, care apoi se extinde proximal. Axonii sunt afectaţi retrograd către corpul celular, fenomen ce se cunoaşte sub numele de "die-back". Acest mod de evoluţie este prezent în multe neuropatii toxice sau prin deficite nutriţionale. Este posibil, în aceste cazuri, ca lezarea axonală să se datoreze interferenţei enzimelor afectate în glicoliză şi care asigură metabolismul energetic pentru mecanismul de transport axonal, fie deficienţei fie inactivării cofactorilor. Deoarece enzimele sunt sintetizate de corpul celular şi apoi transportate de-a lungul axonilor, cu cât distanţa faţă de celulă este mai mare cu atât este mai probabilă apariţia insuficienţei metabolice. Aceasta constituie probabil cauza distribuţiei distale a multor astfel de neuropatii; cu cât axonii sunt mai lungi, cu atât ei sunt mai vulnerabili. Refacerea se realizează tot prin regenerare axonală. În multe axonopatii distale care afectează sistemul nervos periferic, nu apare doar degenerarea porţiunii distale a axonilor motori şi senzitivi din periferie, ci şi o degenerare a porţiunii terminale a axonilor centrali derivaţi din celulele ganglionului rădăcinii dorsale. Ca urmare, degenerarea se poate întâlni în regiunile rostrale ale coloanelor posterioare. Acest proces este cunoscut ca axonopatie distală centro-periferică. Neuropatia datorată iminodiproprio-nitrilului blochează sistemul de transport axonal lent şi duce la umflarea porţiunii proximale a axonilor, care conţin agregate de neurofilamente (axonopatie proximală).

Alte neuropatii afectează primar mielina, fie direct, fie prin interferenţa cu funcţiile celulelor Schwann. Urmarea este o demielinizare selectivă cu o păstrare relativă a integrităţii axonale. Aceasta se poate limita la nodurile Ranvier (demielinizare paranodală) sau afectează întregul segment internodal (demielinizare segmentală), cu bloc de conducere consecutiv. Afectarea selectivă a mielinei poate apărea, de exemplu, ca rezultat al unui răspuns mediat celular asupra mielinei de către celulele mononucleare sensibilizate, aceasta fiind cea mai probabilă explicaţie a sindromului Guillain - Barré. Alt exemplu este în neuropatia difterică, unde demielinizarea este considerată a fi secundară interferenţei cu metabolismul proteic al celulelor Schwann. O compresie locală poate determina o lezare selectivă a mielinei prin efectul mecanic, deşi o presiune mai importantă poate determina o întrerupere axonală. În neuropatiile demielinizante difuze, distribuţia efectelor clinice, ca şi în axonopatiile distale, este adesea maximă la periferie. Probabil, acesta este un efect statistic: cu cât fibrele nervoase sunt mai lungi, cu atât mai probabil va apărea un bloc de conducere prin demielinizare regională.

Vindecarea după demielinizarea paranodală sau segmentală apare prin remielinizare. Iniţial, mielina nou formată este subţire, ceea ce duce la o viteză de conducere anormal de redusă. Această

diminuare a vitezei de conducere poate fi localizată , de exemplu, în legătură cu defectele locale ale mielinei în neuropatiile compresive sau întinse ca în sindromul Guilain - Barré sau sau ca în neuropatiile demielinizante ereditare. În acestea din urmă, viteza de conducere motorie este diminuată uneori până la 10 m/s sau mai puţin.

În sfârşit, în alte neuropatii, fibrele nervoase pot fi secundar lezate prin procese ce afectează primar ţesutul conjunctiv al nervilor sau vasa nervorum. De obicei, se întâlneşte o combinare a demielinizării şi pierderii axonale.

Forme clinice de neuropatii

Mononeuropatia, neuropatia multifocală şi polineuropatia

Neuropatiile periferice se pot grupa în două categorii în raport de distribuţia leziunilor. Prima categorie cuprinde leziuni ale nervilor periferici izolaţi sau ale rădăcinilor nervoase denumite mononeuropatii sau leziuni multiple izolate, denumite neuropatii "multifocale" (mononeuropatie multiplă sau "mononevrită multiplex"). Leziunile într-o neuropatie multifocală întinsă se pot suma şi determină o tulburare simetrică, dar anamneza sau o examinare minuţioasă pot dovedi afectarea fiecărui nerv. Lezarea izolată sau leziunile multiple izolate ale nervilor periferici apar ca urmare a unor condiţii ce determină distrugeri locale, cum ar fi lezarea mecanică, compresiunea nervilor, lezarea termică, electrică sau prin iradiere, cauze vasculare, granulomatoza, neoplaziile sau alte tipuri de infiltraţii, tumorile nervoase.

În cea de-a doua categorie se întâlnesc leziuni difuze şi simetrice ale nervilor, care sunt numite polineuropatii. Dacă acest proces afectează rădăcinile spinale sau/şi rădăcinile spinale şi trunchiurile nervoase periferice se foloseşte termenul de poliradiculopatie sau poliradiculoneuropatie. În general, polineuropatiile apar ca urmare a unor cauze ce acţionează difuz asupra sistemului nervos periferic, cum ar fi: tulburările metabolice, agenţii toxici, stări carenţiale, unele cazuri de reacţii imune. Lezarea izolată a unui nerv se poate suprapune uneori peste o polineuropatie simetrică, ca o consecinţă a unei leziuni compresive la pacienţii imobilizaţi la pat. În anumite polineuropatii există o predispoziţie către astfel de leziuni compresive.

Simptomatologie

Scăderea de forţă musculară sau parezele pot apărea atât ca urmare a blocului de conducere motorie, cât şi datorită degenerării axonale. Blocul de conducere este asociat demielinizării, cu păstrarea continuităţii axonale (neurapraxia). Vindecarea poate să se producă prin remielinizare şi poate fi rapidă şi totală. Aşa se întâmplă în leziunile nervoase localizate, cum ar fi "paralizia de sâmbătă noaptea" a nervului radial sau în polineuropatii mai întinse, ca polineuropatia acută idiopatică (sindromul Guillain - Barré). Dacă se produce întreruperea axonală, degenerarea axonilor apare dincolo de zona de întrerupere. Deficitul motor se însoţeşte de atrofie de denervare şi de semne electromiografice de denervare. În cazurile reversibile, refacerea se produce prin regenerare axonală, care adesea este lentă şi incompletă. Un mecanism important de refacere, în cazurile în care muşchiul este parţial denervat, este reinervarea fibrelor musculare denervate prin colaterale generate de axonii indemni.

În polineuropatiile generalizate, simetrice, deficitul motor şi atrofiile au în general distribuţie periferică, cu debut la membrele inferioare. Aceasta determină imposibilitatea flexiei dorsale a piciorului şi mers "stepat", în care pacientul îşi ridică anormal piciorul pentru a evita atingerea solului cu vârful acestuia. Afectarea membrelor superioare debutează cu deficit motor şi atrofii la nivelul muşchilor mici ai mâinilor şi, în general, scăderea de forţă afectează mai întâi extensorii degetelor şi ai pumnului şi, ulterior, musculatura flexoare. Uneori, în polineuropatii apare o lezare simetrică a musculaturii proximale a membrelor, ca în sindromul Guillain - Barré, sau neuropatia porfirinică. Fasciculaţiile datorate contracţiilor spontane ale unităţilor motorii izolate sunt în general caracteristice bolilor ce afectează celulele coarnelor anterioare, dar pot fi întâlnite în neuropatiile periferice, ca şi crampele musculare. Tremorul postural, care afectează în special membrele superioare şi seamănă cu cel esenţial, poate fi întâlnit la pacienţi cu polineuropatii demielinizante cronice cu viteză de conducere diminuată. Acest "tremor neuropatic" este mai frecvent întâlnit în neuropatia motorie şi senzitivă ereditară de tip I, polineuropatia demielinizantă cronică inflamatorie şi neuropatia paraproteinemică. O manifestare rară a neuropatiei periferice este apariţia descărcărilor continue repetitive în fibrele nervoase motorii, care duc la apariţia rigidităţii musculare sau "neuromiotoniei" (sindromul Isaacs sau sindromul activităţii continue a unităţii motorii).

Absenţa reflexelor osteotendinoase se asociază frecvent neuropatiilor periferice şi, în general, debutează la nivel achilean. În interpretarea semnelor clinice este important să ne amintim că reflexele achiliene pot să dispară la vârstnici, probabil ca urmare a unor modificări senile ale nervilor periferici.

Tulburările de sensibilitate şi anestezia în polineuropatiile simetrice au o distribuţie distală, ducând la afectarea specifică "în mănuşă" şi "în şosetă". Foarte rar se poate întâlni o formă proximală. Anestezia poate afecta toate tipurile de sensibilitate sau se poate limita la anumite tipuri de sensibilitate. Dacă tulburarea de sensibilitate este selectivă, se pot distinge două mari categorii. În prima categorie este afectată predominant sensibilitatea mioartrokinetică, vibratorie şi pentru presiune, corespunzând afectării fibrelor nervoase mielinizate groase. Pierderea sensibilităţii posturale poate duce la ataxia senzorială a membrelor şi la "pseudoatetoză", care constă în apariţia unor mişcări involuntare, mai frecvent la nivelul degetelor şi mâinilor, în special când pacientul ţine braţele întinse cu ochii închişi. În a doua categorie de tulburare de sensibilitate este afectată predominant sensibilitatea termoalgică, adesea asociată cu pierderea funcţiilor vegetative, corespunzând afectării axonilor mielinizaţi subţiri şi nemielinizaţi. Neuropatiile periferice se pot complica cu "tulburări trofice". Cel mai important factor cauzator al acestora este pierderea efectului protector al senzaţiei dureroase, care este urmată de ulcere atone sau pierderi întinse de ţesut, mai ales la nivelul piciorului şi al articulaţiilor afectate.

Paresteziile sunt frecvent întâlnite în neuropatiile periferice. Acestea au în general caracter de furnicături (înţepături), dar pot atinge şi sensibilitatea termică, adesea sub formă de arsură. Paresteziile pot fi accentuate de atingerea sau frecarea tegumentelor. Stimulii care în mod normal nu produc durere pot genera senzaţii neplăcute (alodinia), iar stimulii dureroşi pot genera un răspuns anormal sau hiperpatic, în care stimulul, de exemplu o înţepătură, este resimţit anormal de puternic. Repetând stimularea în acelaşi loc, durerea se poate extinde şi atinge o intensitate de nesuportat. Un simptom mai frecvent întâlnit în neuropatia uremică este cel al "picioarelor neliniştite" (sindrom Ekbom). Descrierea simptomelor este variabilă de la un bolnav la altul şi ţine de experienţele fiecăruia, dar întotdeauna sunt calmate de mişcarea picioarelor. Sindromul Ekbom poate să apară şi în absenţa unei boli detectabile.

Polineuropatiile generalizate se pot acompania şi de dureri spontane cu caracter continuu sau lancinante. În nevralgia trigeminală apar paroxisme severe ale durerii de tip lancinant, dar aici leziunea este localizată la nivelul sistemului nervos central. Cauzalgia reprezintă un sindrom dureros particular, cel mai adesea urmând plăgilor împuşcate ale nervului median, ale trunchiului inferior al plexului brahial sau ale nervului tibial. Este o durere persistentă, severă, adesea cu caracter de arsură, accentuată de stările emoţionale. Simpatectomia poate uşura în mare măsură aceste cazuri.

Tuburările funcţiilor vegetative sunt uneori semnele cele mai proeminente în neuropatia periferică, cum ar fi sindromul Riley-Day, sau pot însoţi alte manifestări şi se pot întâlni atât în leziuni localizate ale nervilor periferici, cât şi în neuropatiile generalizate.

Diagnostic şi investigaţii

Anamneza şi examenul clinic pot evidenţia tulburări ce afectează nervii periferici. Dacă este necesară, confirmarea diagnosticului se poate face prin studiul vitezei de conducere. Viteza de conducere se poate determina la nivelul fibrelor motorii şi senzitive şi se pot obţine informaţii atât despre neuropatiile localizate, cât şi despre cele generalizate. O diminuare severă a vitezei de conducere poate fi rezultatul unei demielinizări segmentale sau a conducerii nervoase în axonii regeneraţi de calibru mic după degenerare axonală.

Examenul LCR nu are o valoare deosebită în diagnosticul neuropatiilor periferice, deşi creşterea proteinorahiei poate fi utilă în diagnosticul sindromului Guillain - Barré, ca şi în unele neuropatii inflamatorii.

Biopsia nervoasă nu este decât rar necesară în diagnosticul neuropatiilor periferice, dar poate avea valoare în stabilirea etiologiei neuropatiilor, în special în cazul afectării vasa nervorum, ţesutului conjunctiv nervos sau în tulburări de stocare.

Nervii periferici

Nervul frenic (C_{2-4})

Acest nerv inervează diafragmul. Când diafragmul este total paralizat, lipseşte bombarea normală a porţiunii superioare a abdomenului în timpul inspirului sau este înlocuită de retractarea lui. Radiologic, paralizia poate fi evidenţiată prin ascensionarea uni- sau bilaterală a diafragmului pe radiografia pulmonară şi prin absenţa coborârii lui în inspir. Nervul frenic poate fi lezat în traiectul său cervical sau toracic prin răni, tumori, cum ar fi carcinomul bronşic sau este uneori afectat în neuropatia de plex brahial idiopatică (nevralgia amiotrofică).

Nervul muşchiului dinţat anterior (C_{5-7})

Muşchiul dinţat anterior acţionează ca fixator al scapulei, ţinând-o lipită de peretele toracic când braţele exercită o presiune în faţă. Este implicat în mişcările de antepoziţie ale umărului ca în fandările floretiştilor şi în ridicarea braţului când scapula este basculată. Dacă există o paralizie izolată a dinţatului anterior, în repaus, poziţia scapulei este normală, dar aspectul de "scapula alata" devine evident dacă braţele exercită o presiune înainte, împotriva unei rezistenţe. Marginea vertebrală a scapulei, în special în porţiunea inferioară, rămâne la distanţă de peretele toracic. Nervul pentru muşchiul dinţat anterior poate fi lezat în cazul rănilor penetrante, dar adesea se asociază cu leziuni de plex brahial. Poate fi lezat în traumatismul puternic al umărului. Deficitul la nivelul muşchiului dinţat anterior este un semn obişnuit pentru neuropatia idiopatică de plex brahial (nevralgia amiotrofică) şi nu este rar întâlnit ca leziune izolată fără o cauză aparentă.

Plexul brahial

Plexul brahial poate fi lezat prin răni penetrante ale gâtului, în fracturi şi luxaţii ale umărului şi claviculei, ca rezultat al tracţionării braţului, prin presiunea exercitată de un anevrism sau o coastă cervicală şi de procese neoplazice.

Leziunile prin tracţiune

Tracţionarea braţului poate determina leziuni ale plexului însuşi sau poate smulge rădăcinile spinale de la nivelul inserţiei lor în măduvă. Dacă rădăcinile sunt smulse, potenţialele de acţiune senzitive vor fi conservate, dacă se înregistrează de la nivelul degetelor afectate, în ciuda anesteziei totale, şi răspunsul histaminic va fi păstrat la nivelul tegumentelor lipsite de sensibilitate. Aceasta este urmarea faptului că fibrele nervoase sunt întrerupte proximal de ganglionul dorsal şi de aceea axonii periferici ai sensibilităţii nu degenerează.

În elongaţiile severe, adesea cauzate de accidentele de motocicletă, întregul plex poate fi afectat. În deplasările forţate ale umărului în jos, ca atunci când cineva este împins înainte şi umărul se izbeşte de un obstacol, doar partea superioară a plexului este lezată, la care contribuie rădăcinile nervilor C_5 şi C_6. Aceasta poate fi întâlnită şi ca traumatism obstetrical prin tracţionarea capului sau prin tracţionarea trunchiului în prezentaţia pelvină (paralizia Erb) şi rar la pacienţi sub anestezie în timpul operaţiilor sau la indivizi care cară rucsacuri grele. Lezarea selectivă a porţiunii inferioare a plexului, la care participă rădăcinile nervilor C_8 şi T_1, apare ca urmare a tracţionării cu braţul în extensie, ca în încercarea de salvare prin agăţare de o proeminenţă. Poate să apară şi ca traumatism obstetrical, ca urmare a tracţionării de un braţ în extensie (paralizia Klumpke), dar este mai rară decât paralizia obstetricală de plex superior.

Lezarea selectivă a porţiunii superioare a plexului (rădăcinile C_5 şi C_6 sau trunchiul cervical superior) duce la paralizia deltoidului, bicepsului, brahialului, brahioradialului şi uneori a supraspinosului, infraspinosului şi subscapularului. Dacă rădăcinile sunt smulse de la nivelul măduvei, vor fi afectaţi şi romboizii, dinţatul anterior, ridicătorul scapulei şi muşchii scaleni. Braţul atârnă, rotat intern din umăr, cu cotul extins şi antebraţul în pronaţie, în "poziţia de chelner". Abducţia umărului şi flexia cotului nu sunt posibile. Reflexul bicipital este abolit. Tulburarea de sensibilitate afectează zona laterală a umărului şi braţului şi marginea radială a antebraţului. Paralizia selectivă a plexului brahial inferior (C_8 T_1) duce la paralizia tuturor muşchilor intrinseci ai mâinii cu deformarea în "gheară" a acesteia, deficit motor al degetului mic şi flexorilor incheieturii pumnului şi tulburări de sensibilitate de-a lungul marginii mediale a antebraţului şi mâinii şi al ultimelor două degete. Se poate asocia adesea paralizia cervicală a simpaticului, care determină apariţia sindromului Horner.

Când rădăcinile sunt smulse de la nivelul măduvei, regenerarea este imposibilă şi durerea spontană şi netratabilă poate fi o sechelă importantă. Dacă leziunea este distală de ganglionul

rădăcinii posterioare, afectarea plexului brahial superior se recuperează mai bine decât cea de la nivelul plexului inferior. Intervenţia chirurgicală rămâne încă o posibilitate terapeutică controversată. În paralizia Erb prin traumatism obstetrical, deficitul în abducţia umărului şi flexia cotului sunt adesea persistente, deşi se menţine doar o tulburare minoră de sensibilitate. Vindecarea completă se înregistrează la o treime din cazuri şi ea este mai puţin probabilă în leziunile inferioare ale plexului sau în cele totale. Diagnosticul precoce şi măsurile de reducere a riscului de contractură a articulaţiilor sunt importante. Tratamentul chirurgical nu este util.

Sindromul de apertură toracică

Rădăcinile nervilor cervical opt şi toracal unu, care intră în compunerea plexului brahial, pot fi lezate printr-o coastă anormală sau, mai frecvent, printr-un ţesut fibros care porneşte de la a şaptea vertebră cervicală şi se uneşte cu prima coastă. Deşi structurile locale, cum ar fi tendonul scalenului anterior, pot fi implicate în producerea acestui sindrom, împărţirea în "sindrom de scalen anterior" şi "sindrom de compresie costoclaviculară" nu se justifică. Artera subclavie poate fi lezată de coastele cervicale determinând dilataţii anevrismale şi simptome vasculare cum sunt sindromul Raynaud şi fenomene embolice, dar apariţia simultană a tulburărilor neurologice şi a celor vasculare este rară.

Lezarea părţii inferioare a plexului brahial duce la deficit motor şi atrofii ale muşchilor mici ai mâinii, ale regiunii mediale a antebraţului şi ale flexorilor degetelor. Uneori se poate asocia cu afectarea eminenţei tenare, mimând până la un punct un sindrom de tunel carpian. Furnicăturile, durerea, paresteziile apar de-a lungul marginii interne a antebraţului şi a mâinii, extinzându-se către degetele 3 şi 4. Durerea poate fi provocată de purtarea unor greutăţi în mână. Sindromul Horner poate fi un semn al leziunii. Studiul conducerii nervoase este util când există dificultăţi de a diferenţia un sindrom de coastă cervicală de o leziune de nerv cubital sau median, doar pe baza semnelor clinice. Îndepărtarea chirurgicală a coastei sau a ţesutului fibros duce în general la dispariţia durerii şi paresteziilor, dar recăpătarea forţei în muşchii mici ai mâinii este de mică importanţă.

Leziuni neoplazice

Tumorile se pot dezvolta local la nivelul plexului brahial, de exemplu neurofibromatoza din boala Von Recklinghausen (neurofibromatoza de tip I) sau neurinoamele solitare, sau plexul poate fi invadat de tumori ce se dezvoltă în alte structuri vecine. Din această a doua categorie, o cauză obişnuită de infiltrare a plexului brahial inferior este carcinomul apical pulmonar (sindromul Pancoast) care determină amiotrofii şi deficit motor al muşchilor mici ai mâinii, ale zonei mediale a antebraţului şi ale flexorilor degetelor, durere şi hipoestezie la nivelul marginii mediale ale antebraţului şi mâinii şi paralizie a simpaticului cervical. Alte tumori care pot invada plexul brahial sunt: carcinomul de sân şi limfomul malign ce afectează ganglionii limfatici cervicali.

Nevralgia amiotrofică

Până la al doilea război mondial, această entitate nu a fost bine diferenţiată de alte modificări paralizante însoţite de dureri ale umărului şi braţului, cum ar fi comprimarea rădăcinilor prin hernie de disc. A fost descrisă în termeni diferiţi, ca: "neuropatia idiopatică de plex brahial" sau "nevrita brahială paralitică". Poate fi urmarea unor imunizări, mai ales administrarea de ser antitetanic, a unor operaţii, sau poate să apară fără o cauză decelabilă. Ocazional, neuropatia de plex brahial este întâlnită la mai mulţi membri ai unei familii, sugerând o transmitere autosomal dominantă cu penetranţă variabilă.

Boala debutează acut, cu durere intensă la nivelul umărului, care dispare complet în câteva săptămâni, deşi poate să diminueze după câteva zile. Paralizia musculaturii centurii scapulare apare la una-două zile de la instalarea durerii, uneori extinzându-se şi la nivelul braţelor sau al diafragmului. Poate fi uni- sau bilaterală şi se poate asocia cu tulburare de sensibilitate. La un moment dat, pot fi afectaţi şi muşchii distali ai membrului superior, ca şi nervul frenic şi uneori nervul laringeu recurent. LCR este întotdeauna normal. Electromiografic, în muşchii afectaţi se pune în evidenţă fenomenul de denervare, dar vindecarea este până la urmă satisfăcătoare. Nu toate cazurile se vindecă complet, iar uneori pot recidiva.

Caracteristicile afectării musculare şi ale tulburărilor de sensibilitate sugerează o afectare a plexului brahial de tip polimorf. Este posibilă existenţa unei reacţii imune, dar aceasta nu este demonstrată. Boala are aceeaşi evoluţie dacă apare sau nu după o imunizare. Corticoterapia nu influenţează nici durerea iniţială şi nici evoluţia ulterioară.

Neuropatia de plex brahial postiradiere

Lezarea plexului brahial poate fi o sechelă a radioterapiei pentru carcinom de sân sau pentru tumori ale gâtului. Simptomele apar în general la câţiva ani după tratament, dar nu este exclusă apariţia lor nici după câteva luni. Poate fi dificil de diferenţiat de o recidivă tumorală, dar neuropatia de iradiere este de obicei mai puţin dureroasă. Imaginile RMN pot fi utile.

Nervul radial (C_{5-8})

Traiectul lung al nervului radial şi poziţia sa în vecinătatea humerusului îl fac deosebit de susceptibil la compresiunile externe. El este continuarea trunchiului posterior al plexului brahial. La nivelul braţului inervează tricepsul şi muşchiul anconeu şi tegumentele feţei posterioare a braţului prin nervul cutanat brahial posterior. Teritoriul lateral al porţiunii inferioare a braţului este inervat de ramura cutanată brahială laterală inferioară, iar cel posterior al antebraţului de nervul antebrahial posterior. Ramurile musculare ale nervului radial inervează brahioradialul, lungul şi scurtul extensor radial al carpului. Ramura superficială a nervului constituie terminaţia sa. Ea coboară de-a lungul marginii radiale a antebraţului şi inervează tegumentele zonei dorsale a mâinii, policelui, indexului şi degetului mijlociu. Ramura profundă inconjoară faţa laterală a radiusului, trece prin muşchiul supinator pe care îl inervează şi apoi inervează extensorul degetelor, extensorul degetului mic, extensorul ulnar al carpului şi, uneori, scurtul extensor radial al carpului. Apoi se continuă cu nervul interosos dorsal, care se distribuie lungului abductor al policelui, lungului şi scurtului extensor al policelui şi extensorului indexului.

Nervul poate fi lezat în axilă, când paralizia afectează şi tricepsul, ducând la imposibilitatea extensiei cotului. Cea mai frecventă formă de leziune este comprimarea lui în treimea medie a braţului pe planul osos al humerusului. Aceasta este cunoscută ca "paralizia de sâmbătă noaptea", când subiectul în stare de ebrietate adoarme cu braţul pe marginea scaunului. Tricepsul este respectat, dar brahioradialul, supinatorul şi toţi muşchii extensori

ai antebraţului sunt paralizaţi. Tulburarea de sensibilitate este limitată la nivelul feţei dorsale a mâinii. De obicei, leziunea este un bloc total localizat de conducere (neurapraxie), aşa încât nu apar amiotrofii şi răspunsul muscular poate fi obţinut prin stimularea nervului dincolo de nivelul leziunii. Vindecarea este completă în câteva săptămâni. Poate fi utilă o atelă ce fixează articulaţia pumnului, atunci când vindecarea întârzie. Uneori se poate asocia degenerarea axonală, astfel încât, electromiografia evidenţiază denervarea, iar vindecarea este întârziată corespunzător.

Mulţi muşchi care nu sunt dependenţi de nervul radial au o activitate limitată când extensia degetelor şi a pumnului este paralizată. Aceste deficienţe nu trebuie confundate cu paraliziile altor nervi. Pensa mâinii este slabă datorită poziţiei cu pumnul în flexie, dar dacă se testează forţa de flexie a pumnului şi a degetelor cu mâna fixată în extensie, se constată că aceasta este normală. Mişcările de abducţie şi adducţie a degetelor realizate de muşchii interosoşi sunt, de asemenea, diminuate când încheietura mâinii este în flexie, dar forţa este normală dacă activitatea acestor muşchi este testată cu mâna întinsă pe o masă.

Ramura profundă a nervului poate fi lezată distal de muşchiul supinator. Acest muşchi este evident respectat, împreună cu brahioradialul şi extensorul radial al carpului şi nu apar tulburări de sensibilitate. Leziunea interososului dorsal determină deficitul abducţiei şi extensiei policelui şi extensiei indexului.

Nervul axilar ($C_{5,6}$)

Acesta este o ramură a trunchiului posterior al plexului brahial. Inervează deltoidul şi muşchiul rotund mic şi tegumentul de la nivelul deltoidului, prin nervul cutanat brahial lateral superior. Poate fi afectat în leziuni ale umărului şi simptomul principal este imposibilitatea ridicării braţului la nivelul umărului. În trecut, leziunea lui se întâlnea la purtătorii de cârje ("paralizia de cârje").

Nervul musculocutanat ($C_{5,6}$)

Acest nerv este rar afectat singur, dar poate fi implicat în leziuni ale plexului brahial . Inervează coracobrahialul, bicepsul şi brahialul şi tegumentele zonei laterale ale antebraţului prin nervul cutanat antebrahial lateral. Flexia cotului este păstrată prin brahioradial, dar se face cu forţă scăzută, iar sensibilitatea poate fi diminuată de-a lungul marginii radiale a antebraţului.

Nervul median ($C_{6-8}T_1$)

Nervul median ia naştere din trunchiurile medial şi lateral ale plexului brahial şi coboară cu artera brahială de-a lungul braţului, intrând la nivelul antebraţului profund, în aponevroza bicepsului. Nu are ramuri musculare deasupra cotului. Inervează toţi muşchii din loja anterioară a antebraţului, cu excepţia flexorului ulnar al carpului şi a jumătăţii mediale a flexorului profund al degetelor. Principalul trunchi al nervului inervează muşchiul rotund pronator, flexorul radial al carpului, lungul palmar şi flexorul superficial al degetelor. Prin ramura interosoasă anterioară se distribuie şi lungului flexor al policelui, porţiunii laterale a flexorului profund al degetelor şi pătratului pronator. Principalul trunchi trece profund spre retinaculul flexorilor de la nivelul încheieturii mâinii şi ramurile musculare recurente se distribuie scurtului abductor al policelui, opozantului policelui şi contribuie la inervarea scurtului flexor al policelui. De asemenea, inervează cei doi muşchi lumbricali laterali şi tegumentul teritoriului lateral al palmei şi cele trei degete şi jumătate la nivelul palmar şi zonele distale dorsale ale lor.

Leziuni la nivelul antebraţului

Nervul median poate fi lezat la nivelul cotului sau comprimat la nivelul muşchiului rotund pronator. Neuropatia prin compresiune la nivelul porţiunii superioare a antebraţului, este neobişnuită. Rar, ramura interosoasă anterioară poate fi lezată izolat.

Leziunea completă a nervului median la nivelul cotului duce la paralizia muşchilor rotund pronator, flexorului radial al carpului, lungului flexor al degetelor, cu excepţia jumătăţii cubitale a flexorului profund, celei mai mari părţi a musculaturii eminenţei tenare şi a celor doi lumbricali radiali. Pe scurt, există imposibilitatea flexiei indexului şi falangei distale a policelui, flexia degetului mijlociu este dificilă, iar opoziţia policelui este defectuoasă. Aspectul mâinii a fost descris ca "mâna simiană"; apare o deviaţie cubitală, indexul şi degetul mijlociu sunt mai extinse decât în mod normal, iar policele se află în acelaşi plan cu celelalte degete.

Pronaţia este incompletă şi dificilă. Pacientul încearcă să depăşească acestea prin rotaţia întregului membru din umăr. Paralizia flexiei mâinii este mai evidentă dacă mişcarea se face împotriva unei resistenţe. Tendonul flexorului ulnar al carpului iese singur în relief , iar mâna capătă o deviaţie cubitală. Flexia degetelor este bună la nivelul ultimelor două degete, deşi este mai scăzută decât normal. Indexul nu poate face flexia, iar degetul mijlociu doar incomplet. Flexia în articulaţiile metacarpo-falangiene este posibilă pentru toate degetele, inclusiv indexul şi flexia în aceste articulaţii cu extensia articulaţiilor interfalangiene este realizată de interosoşi şi lumbricali. Dacă se imobilizează falanga proximală a policelui, se constată că flexia falangei distale este abolită datorită paraliziei lungului flexor al policelui. Paralizia muşchilor tenari determină o abducţie şi o opoziţie defectuoasă a policelui. Cu ajutorul abductorului, policele poate fi adus spre palmă, dar, cum primele trei degete nu pot face flexia iar policele nu face opoziţia, este imposibilă efectuarea pensei medianului.

Tulburarea de sensibilitate apare la nivelul primelor trei degete şi jumătate din inelar şi zona laterală a palmei, dar apar şi variaţii individuale. Există o anestezie aproape totală la nivelul celor două falange distale ale indexului şi degetului mijlociu. Această tulburare de sensibilitate împreună cu deficitul motor fac aproape de nefolosit policele şi indexul, iar paralizia de nerv median devine astfel cea mai importantă leziune de nervi periferici de la nivelul membrului superior.

Adesea apar modificări vasomotorii şi trofice. Tegumentele în zona de distribuţie a nervului median devin roşii, uscate şi atrofice. Pulpa degetelor afectate este atrofiată, pot apărea ulceraţii la vârful indexului. Unghiile pot fi albe şi atrofice.

După secţionarea completă a nervului la nivelul cotului, chiar în cazul unei neurorafii satisfăcătoare, vindecarea este lentă şi foarte rar completă, în special în ceea ce priveşte inervaţia mâinii.

O consecinţă neplăcută a leziunii parţiale a nervului median la nivelul braţului sau antebraţului este cauzalgia. Aceasta apare cel mai adesea după răni împuşcate. Durerea poate să apară după câteva ore până la 45 zile de la leziune. Durerea este severă şi continuă, frecvent descrisă ca o arsură sau ca o usturime. Peste această durere se pot suprapune paroxisme provocate de atingerea

sau iritarea membrului superior şi de factori emoţionali. Se pot asocia tulburări vasomotorii sau sudorale. Tegumentele devin, în general, uscate, se descuamează, dar, hipersudoraţia poate fi de asemenea întâlnită. Pacientul adoptă o poziţie de protecţie a membrului, astfel încât pot apărea redori ale articulaţiilor degetelor sau încheieturii mâinii, ca şi modificări atrofice ale tegumentelor şi ţesutului subcutanat. Circa 80% dintre cazurile de cauzalgie sunt uşurate de simpatectomie. Netratată, durerea diminuează în luni sau ani de zile.

Leziuni la nivelul pumnului

Poziţia superficială a nervului median la nivelul încheieturii mâinii face ca acesta să fie expus lezării în cazul rănirilor prin cădere pe fereastră cu mâna întinsă sau în tentative de suicid. Poate fi lezat şi în cazul celor care prin profesie exercită presiuni repetate la acest nivel.

Sindromul de tunel carpian se întâlneşte în situaţia în care nervul median este comprimat în retinaculul flexorilor. Adesea, pacienţii vin cu acroparestezii. Ele reprezintă senzaţii de furnicături, înţepături sau arsuri la nivelul mâinii şi degetelor, durerea iradiind uneori în antebraţ, până la cot sau chiar mai sus, în umăr sau baza gâtului. Paresteziile sunt uneori limitate la primele degete, dar le pot afecta pe toate, dacă fibre provenind de la nervul median se distribuie şi degetului cinci prin comunicarea cu nervul cubital la nivelul reţelei palmare. Crizele dureroase şi paresteziile sunt mai frecvent nocturne şi adesea trezesc pacientul din somn. Ele pot fi diminuate prin scuturarea mâinii. Mâna pare amorţită şi este de nefolosit dimineaţa la trezire, dar îşi revine după câteva minute de mişcare. Simptomatologia poate să reapară în cursul zilei după mişcare, sau în timp ce pacientul stă cu mâinile nemişcate. Aceste acroparestezii pot persista mulţi ani fără să apară simptome de lezare a nervului median. La alţi pacienţi apare deficit motor al musculaturii tenare, în special pentru abducţia policelui şi se asociază cu atrofie a teritoriului lateral al eminenţei tenare (fig. 17.1). Tulburările de sensibilitate pot să apară la nivelul vârfului degetelor inervate de median. Uneori, pacienţii se prezintă cu simptome de deficit ale nervului median la nivelul mâinii, fără accese de acroparestezii sau semnele motorii şi senzitive sunt descoperite incidental, în absenţa simptomelor, mai ales la vârstnici.

Simptomele sunt de obicei caracteristice. Dacă este necesară confirmarea în cazurile atipice, aceasta se obţine prin studiul conducerii nervoase. La pacienţii care prezintă crize frecvente de acroparestezii, simptomele pot fi provocate cu ajutorul unei manşete manometrice umflate în jurul braţului, la valori peste tensiunea arterială timp de două minute. Uneori, percuţia deasupra canalului carpian evidenţiază semnul Tinel sau simptomele pot să apară prin hiperextensia mâinii sau flexia ei prelungită (semnul Phalen).

Majoritatea cazurilor apar la vârsta medie adesea la femei obeze. La femeile tinere se asociază în general cu folosirea în exces a mâinii iar la bărbaţi poate să apară după activităţi neobişnuite care solicită mâna, cum ar fi zugrăvitul. În aceste cazuri, cauza este o tenosinovită a tendoanelor flexorilor. Poate să mai apară în tenosinovite tuberculoase ale încheieturilor mâinii sau în afectarea articulaţiei pumnului din artrita reumatoidă. Poate să apară şi ca o consecinţă a osteoartrozei carpiene, posibil legată de o fractură veche. Alte cauze predispozante sunt sarcina, mixedemul, acromegalia şi infiltrarea retinaculului flexorilor în amiloidoza primară şi ereditară.



Fig. 17.1. Amiotrofia tenară la un pacient cu sindrom de tunel carpian.

În cazurile în care deficitul de forţă şi amiotrofiile sau tulburările de sensibilitate sunt prezente când pacientul este văzut pentru prima oară, tratamentul trebuie să fie decomprimarea nervului prin secţionarea retinaculului flexorilor. La pacienţii care prezintă doar acroparestezii, la care cauza este probabil o tenosinovită a încheieturii mâinii, reducerea activităţii mâinii poate fi suficientă pentru dispariţia simptomelor. Injectarea în canalul carpian de preparate cortizonice cu activitate îndelungată poate determina reducerea temporară a simptomelor. Imobilizarea încheieturii pumnului pentru reducerea mişcărilor în cursul zilei poate fi, de asemenea, utilă. Dacă simptomele persistă în ciuda măsurilor conservatoare, este indicată decompresiunea.

Majoritatea pacienţilor cu acroparestezii beneficiază de decompresie. În cazul pacienţilor cu tulburări de sensibilitate şi hiperestezie cutanată, aceste simptome pot persista mult timp, iar dacă apare denervarea musculaturii tenare, vindecarea nu se mai produce.

Nervul cubital ($C_{7,8}$ T_1)

Acest nerv ia naştere din trunchiul medial al plexului, de obicei, şi cu participarea trunchiului lateral. Coboară în partea medială a braţului, trece în jurul cotului prin şanţul cubitalului şi intră în antebraţ pe sub aponevroza dintre capătul humeral şi cubital al muşchiului flexor ulnar al carpului. Apoi merge superficial faţă de flexorul profund al degetelor către încheietura mâinii şi ajunge la nivelul mâinii printre osul piziform şi cârligul osului cu cârlig, superficial de retinaculul flexorilor. După ce pătrunde în muşchii hipotenari, ramura sa profundă traversează palma şi se termină la nivelul flexorului scurt al policelui.

La nivelul braţului pornesc ramuri pentru flexorul ulnar al carpului şi porţiunea medială a flexorului profund al degetelor. La nivelul antebraţului, ramurile dorsale înconjoară cubitusul şi se

distribuie tegumentelor teritoriului dorsal al mâinii, şi medial al degetului cinci şi jumătăţii mediane a degetului patru. La nivelul mâinii, o ramură superficială se distribuie scurtului palmar şi tegumentelor zonei mediale a palmei şi mediale a ultimului deget şi jumătate din penultimul. Ramurile profunde, după ce inervează musculatura hipotenară, se distribuie interosoşilor, lumbricalilor trei şi patru, adductorului policelui şi unei părţi din scurtul flexor al policelui.

Leziuni la nivelul cotului

Paralizia completă prin leziunea la acest nivel, incluzând ramurile pentru flexorul ulnar al carpului şi flexorul profund al degetelor, determină atrofie de-a lungul regiunii mediale a musculaturii flexoare a antebraţului. Apare un deficit de flexie a degetelor patru şi cinci. Dacă porţiunea proximală a acestor degete este imobilizată, nu este posibilă flexia falangei distale. Când mâna este în flexie cubitală contra unei rezistenţe, tendonul flexorului cubital al carpului nu este palpabil. Paralizia musculaturii hipotenare determină absenţa abducţiei degetului cinci. Paralizia interosoşilor şi a celor doi lumbricali mediali determină deformarea "în gheară" a mâinii (fig. 17.2)

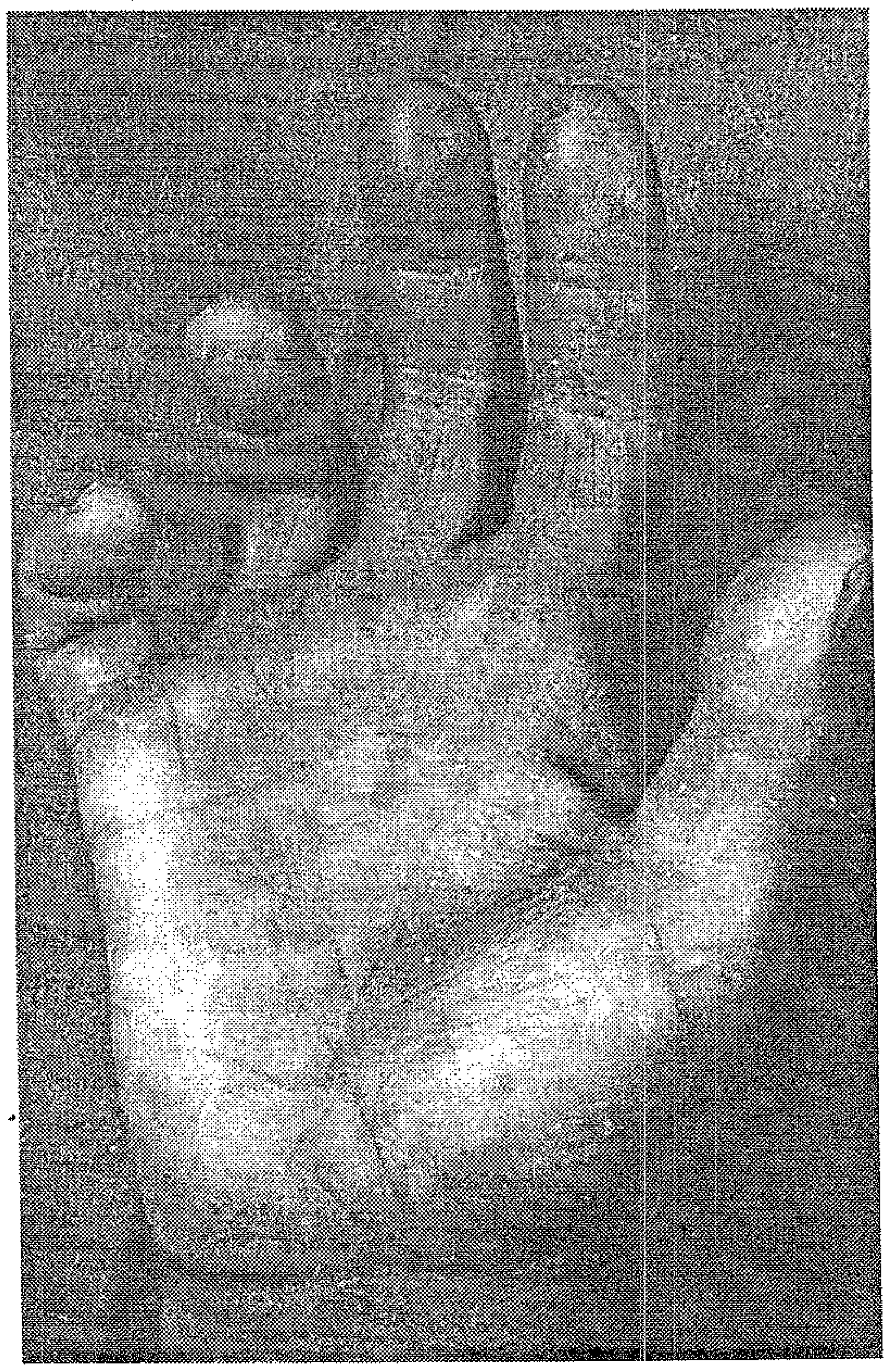


Fig. 17.2. Deformarea "în gheară" la un pacient cu leziune a nervului cubital.

Acţiunea acestor muşchi este de a face flexia degetelor la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene, cu degetele în extensie la nivelul articulaţiilor interfalangiene. În paralizia de nerv cubital, poziţia degetelor este modificată în sens opus, adică în extensie la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene şi flexie la nivelul articulaţiilor interfalangiene. Deşi toţi interosoşii sunt paralizaţi, deficitul se observă mai ales la ultimele două degete, deoarece lumbricalii radiali inervaţi de nervul median sunt activi. Lungul extensor al degetelor, neavând opozant, extinde suplimentar articulaţiile proximale, iar flexorul superficial al degetelor flectează articulaţiile interfalangiene proximale.

La nivelul mâinii, apare atrofia musculaturii hipotenare, a interosoşilor şi a zonei mediale a eminenţei tenare. Mişcările de abducţie-adducţie ale degetelor sunt lipsite de forţă, ca şi adducţia policelui extins spre palmă. Tulburarea de sensibilitate apare la nivelul feţei dorsale şi palmare a zonei mediale a mâinii, a degetului cinci şi a jumătăţii mediane a degetului patru.

Nervul cubital poate fi lezat prin luxaţia sau fractura cotului sau prin comprimare la persoane care în mod obişnuit se spijină pe coate. Compresia nervului cubital poate să apară la nivelul tunelului cubital, nervul trecând pe sub aponevroza dintre cele două capete ale flexorului ulnar al carpului. Aceasta apare mai ales la cei ce efectuează muncă manuală grea sau dacă există un unghi la nivelul cotului, cum ar fi după o fractură humerală supracondiliană prost consolidată ("paralizie cubitală tardivă"). Peretele medial al canalului cubital este format de articulaţia cotului; artroza cotului poate duce la procese osteofitice în tunel, care comprimă nervul. În sindromul de tunel cubital, nervul îngroşat este frecvent palpabil în şanţul ulnar şi pe o mică distanţă, mai proximal. Lezarea nervului cubital este frecventă în lepră. Aici, îngroşarea nervului are tendinţa să fie maximă la o mică distanţă deasupra cotului.

Dacă nervul a fost supus unor compresiuni repetate la nivelul cotului, trebuie să se ia în considerare transpoziţia chirurgicală înaintea epicondilului medial. Dacă nervul este comprimat în tunelul cubital, este suficientă decomprimarea prin secţionarea aponevrozei.

Leziuni la nivelul încheieturii pumnului sau la nivelul mâinii

Lezarea nervului la încheietura pumnului nu afectează ramura dorsală, astfel încât sensibilitatea pe faţa dorsală a mâinii şi degetelor este respectată. O leziune, chiar deasupra încheieturii pumnului, va duce la afectarea sensibilităţii doar în teritoriul palmar al mâinii şi degetelor şi deficit motor la nivelul tuturor muşchilor intrinseci ai mâinii , inervaţi de cubital. O leziune puţin mai distală respectă ramura superficială a nervului şi de aceea, nu apar tulburări de sensibilitate. În sfârşit, leziunea ramurii profunde palmare respectă musculatura hipotenară, dar determină deficit motor al celorlalţi muşchi mici ai mâinii inervaţi de nervul cubital. Leziunea la nivelul încheieturii pumnului sau la mână este de obicei rezultatul comprimării de către ganglioni sau al traumatismelor repetate din activităţile zilnice. Lezarea ramurii profunde palmare, de exemplu, poate fi datorată unei presiuni puternice exercitate de o şurubelniţă sau de o bormaşină. Dacă leziunea este cauzată de activităţi profesionale, vindecarea apare la încetarea cauzei. Dacă vindecarea întârzie un timp mai îndelungat, este indicată intervenţia chirurgicală pentru a elimina un eventual ganglion care determină simptomatologia.

Nu întotdeauna se poate stabili dacă leziunea este la nivelul cotului sau al încheieturii pumnului exclusiv pe baza examenului clinic. De exemplu, compresiunea nervului la nivelul tunelului cubital poate respecta ramurile pentru flexorul ulnar al carpului şi flexorul profund al degetelor. În aceste cazuri, studiul conducerii nervoase poate fi util, putând să diferenţieze o leziune de nerv cubital de una a rădăcinii C_8 şi T_1.

Plexul lombosacrat

Lezarea plexului lombosacrat nu este frecventă. Plexul poate fi implicat în neoplazii ale pelvisului, cum ar fi carcinomul de col uterin, de vezică, de prostată sau de rect, sau poate fi locul de

dezvoltare a unor tumori nervoase. El poate fi comprimat de hematoame la pacienţi cu tratament anticoagulant sau suferinzi de hemofilie, sau poate fi lezat în fracturi ale bazinului. Trunchiurile nervoase lombosacrate pot fi comprimate contra marginii pelvisului osos de capul fătului în travaliu, cu apariţia consecutivă a unui deficit motor al musculaturii tibiale anterioare şi peroneale şi cu tulburare de sensibilitate în teritoriile dermatoamelor L_4 şi L_5. Nervul fesier superior poate fi şi el implicat. Vindecarea poate fi bună iniţial, dar nu este completă. Rar, se pot întâlni şi neuropatii idiopatice de plex lombosacrat, similare celor ce afectează plexul brahial.

Nervul femural (L_{2-4})

Acest nerv ia naştere din plexul lombar, traversează fosa iliacă între muşchii psoas şi iliac şi pătrunde în coapsă, profund, prin mijlocul ligamentului inghinal. În fosa iliacă se distribuie muşchiului iliac şi la nivelul coapsei muşchiului pectineu, croitor şi cvadriceps, dând şi ramuri cutanate anterioare pentru zona anterioară a coapsei. Continuarea nervului femural este nervul safen, care se distribuie tegumentelor mediale ale gambei până la nivelul maleolei mediale.

Lezarea nervului femural determină deficit motor pentru extensia genunchiului, atrofia cvadricepsului, pierderea reflexului rotulian şi tulburări de sensibilitate pe faţa anterioară a coapsei şi în teritoriul de distribuţie a nervului safen. În cazul unei leziuni proximale, poate să apară şi deficit al flexiei coapsei pe abdomen, prin paralizia muşchiului iliac.

Nervul femural poate fi lezat în fracturi ale bazinului sau femurului, luxaţii coxofemurale şi uneori în intervenţii chirurgicale la nivelul articulaţiei coxofemurale. Poate fi implicat în abcesele psoasului, în tumori sau în răni ale coapsei. Poate fi adesea implicat în cazul hematoamelor mari ale psoasului la hemofilici. Datorită dispoziţiei ramurilor la nivelul coapsei, lezarea parţială a nervului este posibilă în răni la acest nivel. Ramura pentru cvadriceps este cel mai des lezată. Rezultă o paralizie ce determină dificultăţi la mers, genunchiul neputând fi ţinut în extensie, mai ales la coborâtul treptelor. Nervul safen este uneori afectat în intervenţii chirurgicale pentru varice ale gambelor.

Nervul obturator (L_{2-4})

Nervul obturator porneşte de la nivelul marginii laterale a psoasului, traversează peretele lateral al pelvisului şi pătrunde în coapsă prin foramenul obturator, unde se distribuie muşchilor: gracilis, lung şi scurt adductor, adductorul mare, obturatorul extern şi, uneori, pectineului, precum şi tegumentelor de la nivelul zonei mediale inferioare a coapsei.

Lezarea nervului obturator determină deficit al adducţiei şi rotaţiei interne la nivel coxofemural, durere la nivel inghinal şi tulburări de sensibilitate pe faţa medială a coapsei. Nervul poate fi implicat în cazul infiltrărilor neoplazice din pelvis şi poate fi lezat de capul fătului sau de forceps în timpul travaliului.

Nervul cutanat lateral al coapsei ($L_{2,3}$)

Acest nerv ia naştere din plexul lombar, trece oblic peste iliac şi pătrunde în coapsă pe sub partea laterală a ligamentului inghinal. Se distribuie tegumentelor anterolaterale ale coapsei.

Meralgia parestezică este o neuropatie compresivă, apărută ca urmare a compresiei nervului la trecerea pe sub ligamentul inghinal. Este mai frecventă la bărbaţi, adesea obezi, şi poate fi uni- sau bilaterală. Simptomele constau în parestezii în teritoriul nervului, asociate cu furnicături şi senzaţie de arsură provocate de ortostatismul prelungit sau ca urmare a mersului îndelungat. Scăderea în greutate poate fi utilă şi, în multe cazuri, apare o remisie spontană. Rar este necesară decompresia nervului.

Nervul sciatic ($L_{4,5}$ S_{1-3})

Nervul sciatic pătrunde în coapsă prin gaura sciatică. Este format din componentele tibială şi peronieră, care , de obicei, sunt învelite de o teacă comună. El coboară prin zona posterioară a coapsei, iniţial profund, în fesierul mare şi dă ramuri pentru semitendinos, semimembranos şi capul lung al bicepsului, prin ramura sa peroneală. Se separă apoi în nervul tibial (sciatic popliteu intern) şi peronier comun (sciatic popliteu extern) la nivelul inferior al coapsei, care se distribuie tuturor muşchilor de sub genunchi şi ambii nervi contribuie la formarea nervului sural.

Întreruperea totală a nervului sciatic determină imposibilitatea mobilizării piciorului. Mersul este posibil, dar pacientul nu poate sta pe vârfuri sau călcâie cu piciorul afectat, iar glezna nu este stabilă. Toate mişcările de sub genunchi sunt paralizate. Dacă leziunea este la nivelul superior al coapsei, atunci şi flexia genunchiului este dificilă. Tegumentele sunt complet anesteziate la nivelul întregului picior, cu excepţia marginii sale mediale, inervată de nervul safen. Pot apărea escare la presiune. Anestezia se întinde în sus pe faţa postero-laterală a gambei, în cele două treimi inferioare. Sensibilitatea mioartrokinetică este dispărută la nivelul piciorului şi degetelor. Dincolo de acest teritoriu de anestezie, există o zonă întinsă de hipoestezie. Sudoraţia este absentă la nivelul tălpii şi feţei dorsale a piciorului, dar se păstrează în zona medială. Reflexul achilean este absent, dar se păstrează cel rotulian.

Nervul sciatic poate fi afectat în tumori pelviene sau fracturi ale bazinului sau femurului. După radial şi cubital, este mai frecvent implicat în răni împuşcate decât alţi nervi. Lezarea parţială a fasciculului nervului tibial poate fi urmată de cauzalgie. Lezarea incompletă a nervului poate fi datorată comprimării sale pe marginea tare a unui scaun la pacienţi care adorm sub influenţa alcoolului. Leziuni similare pot apărea la diabetici, la care nervii periferici sunt mai susceptibili la neuropatii prin compresiune.

Sindromul de durere radiculară şi sciatica sunt discutate în subcapitolul 3.11.

Nervul sciatic popliteu intern ($L_{4,5}$ S_{1-3})

Sinonim: nervul tibial

După separarea de sciaticul popliteu extern la nivel inferior al coapsei, acesta trece prin fosa poplitee şi intră în gambă profund în gastrocnemian prin arcul fibros al muşchiului solear. Coboară prin gambă spre marginea medială a gleznei, trece pe sub retinaculul flexorilor şi se divide în nervii plantar medial şi lateral. Se distribuie muşchiului popliteu, tuturor muşchilor gambei şi, prin nervii plantari, muşchilor mici ai plantei şi tegumentelor acesteia.

Când nervul este întrerupt, pacientul nu poate face flexia plantară, inversiunea piciorului şi flectarea degetelor. Nu poate sta pe vârful piciorului. Paralizia interosoşilor determină deformarea degetelor sub formă de "degete în ciocan". Tulburările de sensibilitate apar la nivelul plantei. Cauzalgia poate apărea după leziuni parţiale. Leziunea în porţiunea distală a nervului prin răni penetrante sau profunde ale gambei duc la paralizia muşchilor intrinseci ai piciorului, dar respectă

muşchii gleznei. Tulburarea de sensibilitate apare la nivelul plantei şi aceasta se poate asocia cu durerea. Dacă leziunea este distală de locul de origine a ramurilor pentru lungul flexor al halucelui şi flexorul lung al degetelor, aceasta poate scăpa examenului deoarece paralizia muşchilor mici ai piciorului şi tulburarea de sensibilitatea plantară pot fi uşor ignorate.

Nervul sciatic popliteu intern poate fi ocazional comprimat sub retinaculul flexorilor (sindromul de tunel tarsian) adesea favorizat de osteoartroze sau deformări posttraumatice ale gleznei sau de tenosinovite. Apar dureri sub formă de arsură şi parestezii la nivelul plantei, adesea ca urmare a poziţiei ortostatice prelungite sau a mersului. Simptomatologia este în general unilaterală. Examenul atent poate evidenţia atrofia muşchilor intrinseci ai zonei mediale a piciorului şi tulburări de sensibilitate la nivelul tălpii. Studiul conducerii nervoase poate fi util pentru diagnostic. Tratamentul constă în secţionarea chirurgicală a retinaculului flexorilor.

Pe ramurile digitale ale nervilor plantari se pot dezvolta neurinoame dureroase. Acestea pot determina sindromul de metatarsalgie Morton, în care apare durere în partea anterioară a piciorului în ortostatism. O zonă lipsită de sensibilitate poate fi detectată la palpare. Simptomatologia dispare prin extirparea neurinomului.

Nervul sciatic popliteu extern ($L_{4,5}$ S_{1-2})

Sinonim: nervul peroneal comun.

După separarea de nervul sciatic popliteu intern în partea inferioară a coapsei, acest nerv coboară prin fosa poplitee, înconjoară gâtul fibulei şi se divide în ramurile sale superficială şi profundă. Ramura superficială coboară în faţa fibulei, se distribuie lungului şi scurtului peronier şi merge către picior, distribuindu-se tegumentelor zonei latero-inferioare a gambei. Traversează retinaculul extensorilor şi se distribuie tegumentelor de la nivelul feţei dorsale a piciorului şi degetelor, cu excepţia halucelui. Ramura profundă a nervului continuă să se înfăşoare în jurul fibulei, străbate septul intermuscular anterior şi coboară pe membrana interosoasă anterioară. Inervează tibialul anterior, lungul extensor al halucelui, lungul extensor al degetelor şi peronierul tertius. Trece profund de retinaculul extensorilor, unde se distribuie extensorului scurt al degetelor şi tegumentelor zonei adiacente a primului şi celui de-al doilea deget.

Lezarea nervului sciatic popliteu extern este mai frecventă decât lezarea celor două ramuri, datorită poziţiei lui superficiale, care îl face vulnerabil la nivelul gâtului fibulei. Determină paralizia flexiei dorsale a piciorului şi eversiunii la nivelul gleznei şi a extensiei degetelor. Sensibilitatea cutanată este afectată la nivelul zonei laterale a gambei inferioare şi gleznei şi la nivelul feţei dorsale a piciorului.

Sciaticul popliteu extern poate fi comprimat la nivelul colului fibulei prin poziţia şezând picior peste picior sau aşezat "pe vine", poate fi comprimat în timpul somnului sau a anesteziei şi în multe alte situaţii. Poate fi lezat prin tracţionare cauzată de fracturile tibiei şi fibulei şi uneori prin ischemie, ca în sindromul tibial anterior. Paralizia datorată comprimării externe determină bloc local de conducere (neurapraxie), cu refacere satisfăcătoare în câteva săptămâni. Dacă electromiografia evidenţiază că s-a instalat degenerescenţa nervului, este necesar un suport pentru picior în timp ce se aşteaptă regenerarea axonală.

Nervul sural (L_5 $S_{1,2}$)

Acesta ia naştere din nervul sciatic şi coboară prin zona posterioară a gambei, înconjoară partea laterală a gleznei şi ajunge la marginea laterală a piciorului. Se distribuie tegumentelor din această zonă. Tulburarea de sensibilitate poate apărea prin compresia nervului, acesta având o poziţie superficială la nivelul gambei.

Neuropatii generalizate

Neuropatii legate de tulburări metabolice şi endocrine

Diabetul zaharat

O neuropatie periferică importantă apare la circa 15% dintre pacienţii cu diabet, dar un număr semnificativ mai mare au simptome minore fără semne neurologice obiective sau o neuropatie obiectivabilă la un examen clinic amănunţit sau prin decelarea anomaliilor conducerii nervoase. În general, neuropatia ce apare se poate clasifica într-o polineuropatie senzitivă simetrică cu neuropatie vegetativă, pe de-o parte, şi leziuni nervoase periferice izolate sau neuropatii multifocale pe de altă parte. Adesea apar sindroame mixte.

Cea mai frecventă formă este polineuropatia senzitivă simetrică, care determină parestezii la nivelul membrelor inferioare distal şi, mai rar, la nivelul distal al membrelor superioare. Un aspect caracteristic poate fi durerea lancinantă la nivelul piciorului şi plantei, bilateral, predominant nocturnă. La examen se pune în evidenţă alterarea sensibilităţii vibratorii la nivelul piciorului, diminuarea reflexelor achiliene şi tulburări de sensibilitate cutanată, distale, de intensitate medie. Mai rar apare o neuropatie senzitivă severă uneori denumită "pseudotabes diabetic". Absenţa sensibilităţii dureroase poate duce la ulcere perforante ale piciorului, degenerare neuropatică a articulaţiilor, în special la nivelul articulaţiilor degetelor şi la tarsiene. Tulburarea de sensibilitate mioartrokinetică determină mersul ataxic. O neuropatie diabetică acută dureroasă poate să apară, de asemenea, predominant la membrele inferioare. Instalarea este adesea asociată cu un dezechilibru al glicemiei şi o scădere marcată în greutate ("neuropatia diabetică caşectizantă").

Neuropatia vegetativă se asociază frecvent celei senzitive şi poate fi manifestarea predominantă. Modificările pupilare se manifestă adesea prin scăderea răspunsului la lumină. Sudoraţia feţei legată de senzaţiile gustative este probabil legată de o regenerare aberantă. Poate să apară anhidroză distală la nivelul membrelor; dacă este generalizată, poate afecta şi trunchiul, ceea ce duce la intoleranţă la căldură. Simptomele digestive includ disfagia prin afectare esofagiană,episoade de vărsături legate de atonia gastrică şi diaree nocturnă tranzitorie, adesea alternând cu perioade de constipaţie. Cele legate de tractul genitourinar includ impotenţa, ejacularea retrogradă şi atonie vezicală cu dificultăţi de golire şi retenţie urinară cu pierdere prin prea plin. Denervarea vasculară duce, adesea, la hipotensiune ortostatică, iar denervarea cardiacă poate fi evidenţiată prin tahicardie de repaus şi absenţa variaţiei ritmului cardiac cu mişcările respiratorii.

Leziunile nervoase izolate apar mai ales la pacienţi diabetici vârstnici. Uneori se instalează insidios, alteori instalarea este acută, însoţită de durere. Dintre nervii cranieni, cel pentru muşchii

extrinseci ai globului ocular, în special nervul oculomotor dar şi nervul facial sunt cel mai frecvent afectaţi. Spre deosebire de efectele compresiei nervului oculomotor comun prin anevrism carotidian, inervaţia pupilară este în general respectată. La nivelul membrelor, leziunea apare mai ales la locurile de comprimarea nervilor sau la nivelul încarcerărilor. Se pare că nervii periferici ai diabeticilor au o mare vulnerabilitate la presiune.

Amiotrofia diabetică este un exemplu particular de neuropatie multifocală care apare în general la diabeticii vârstnici şi obezi. Aceasta constă în apariţia unui sindrom motor proximal asimetric ce afectează musculatura anterioară a coapsei şi flexorii şoldului şi uneori şi musculatura anterolaterală a gambei. Mai rar este simetrică. Instalarea poate fi acută sau insidioasă, adesea asociată cu durere, predominant nocturnă. În general, nu există deloc sau doar foarte discretă tulburare de sensibilitate. Reflexele rotuliene sunt în general diminuate sau absente.

Cauza neuropatiei diabetice nu este stabilită. Apare mai frecvent la diabeticii cu glicemii greu de controlat, dar această observaţie nu este suficientă. Poate să apară la instituirea tratamentului insulinic sau pot fi simptome ale diabetului de maturitate. Este cert că microangiopatia diabetică are un rol important în generarea leziunilor nervoase izolate. Probabil că factorii metabolici sunt mai importanţi în polineuropatia simetrică, dar cauza ei este necunoscută. Creşterea concentraţiei de sorbitol secundară hiperglicemiei poate fi o cauză a disfuncţiei nervilor.

Leziunile focale ale nervilor periferici şi amiotrofia diabetică, dacă se instalează brusc, în general se remit la fel, ca şi neuropatia diabetică dureroasă, în care se obţine o vindecare mulţumitoare. O dată instalată o neuropatie simetrică senzitivă şi vegetativă, recuperarea este mai puţin satisfăcătoare, chiar în cazul unui diabet bine compensat. Neuropatia poate fi stabilizată prin corectarea hiperglicemiei cu ajutorul insulinei administrată subcutanat continuu sau al transplantului de pancreas. Încercările de a reduce acumularea de sorbitol cu ajutorul inhibitorilor de aldozreductază nu şi-au dovedit utilitatea în ameliorarea neuropatiei.

Îngrijirea picioarelor este deosebit de importantă în neuropatia senzitivă pentru prevenirea ulcerelor cronice. Durerea poate fi uneori ameliorată de carbamazepină, antidepresive triciclice, fenotiazine sau mexiletină. Hipotensiunea ortostatică poate fi ameliorată prin menţinerea capului pe o pernă mare în cursul nopţii sau cu ajutorul bandajelor elastice la membrele inferioare; în cazurile mai severe este necesar tratamentul cu fludrocortizon. Pareza gastrică se poate ameliora cu metoclopramid, domperidone sau eritromicină.; persistenţa vărsăturilor poate necesita o gastroenterostomie "Roux-en-Y". Diareea diabetică poate fi ameliorată de doze mici de tetraciclină şi difenoxilat, loperamid sau codeină fosforică. Cistopatia diabetică poate fi ameliorată în fazele iniţiale de golirea regulată a vezicii şi tratament colinergic cu bethanecol. Infecţiile tractului urinar trebuie tratate prompt. Rezecţia cervixului vezical poate fi utilă în cazuri selecţionate cu grijă. Papaverina injectabilă poate fi folosită pentru îmbunătăţirea erecţiei. Implantele de silicon trebuie evitate datorită riscului de infecţie.

Amiloidoza

Nervii periferici pot fi afectaţi în amiloidoza primară sau în cea provocată de mieloame. Există şi neuropatii amiloidozice ereditare dominante, cea mai importantă fiind cea Portugheză (a se vedea mai jos). Leziunile izolate pot să apară prin infiltrarea amiloidului în nerv sau prin compresia nervului median în tunelul carpian, datorită depunerilor amiloide în retinaculul flexorilor. Poate să se dezvolte şi o neuropatie generalizată. Ea începe prin pierderea selectivă a sensibilităţii dureroase şi termice la picioare şi mai apoi la mâini. Afectarea motorie, absenţa reflexelor tendinoase şi afectarea altor tipuri de sensibilitate apar mai târziu. Afectarea vegetativă este precoce, ducând la impotenţă, hipotensiune ortostatică, atonie vezicală şi tulburări ale funcţiei digestive. Depozitele de amiloid sunt prezente în trunchiurile nervoase periferice, care pot fi mărite, în rădăcinile dorsale şi în ganglionii simpatici. Nu există un tratament care să influenţeze progresivitatea neuropatiei, cu excepţia poate a formei moştenite. Durerile spontane pot fi ameliorate de carbamazepin. Îngrijirea este necesară pentru prevenirea leziunilor la nivelul zonelor lipsite de sensibilitate, a membrelor inferioare distal sau a mâinilor. Simptomele vegetative necesită un tratament similar celui din neuropatia diabetică.

Uremia

Neuropatia uremică a devenit o problemă clinică doar după apariţia hemodializei în stadiile terminale ale insuficienţei renale cronice grave. S-a evidenţiat mai mult la pacienţi sub hemodializă periodică, dar acum ea este o problemă de frecvenţă şi importanţă mai mică. Simptomele sunt de obicei predominant senzitive, cu amorţeli şi furnicături la nivelul picioarelor. "Sindromul picioarelor neliniştite" (sindromul Ekbom) este adesea semnul cel mai evident. Se poate asocia o neuropatie motorie şi, uneori, cazurile sunt pur motorii. Simptomele sunt ameliorate prin creşterea frecvenţei hemodializei şi, în formele dramatice, prin transplantul renal. Cauza ar fi reţinerea unui metabolit, care nu a fost încă identificat.

Mixedemul

Compresia nervului median în tunelul carpian a fost deja discutată. În mixedem apare rar o neuropatie mixtă, senzitivă şi motorie, care se ameliorează sub tratamentul hipotiroidiei.

Contracţia şi relaxarea lente în cazul reflexelor tendinoase nu se datorează unei modificări a funcţiilor nervilor periferici, ci unei alterări a mecanismului de contracţie a fibrelor musculare.

Acromegalia

Apariţia sindromului de tunel carpian în acromegalie este menţionată. O manifestare rară a acestei afecţiuni este o polineuropatie senzitivo-motorie, în care nervii periferici se subţiază datorită creşterii peste măsură a ţesutului conjunctiv neural. O neuropatie asemănătoare se poate întâlni şi în gigantismul pituitar.

Polineuropatia din bolile severe

Se poate observa o polineuropatie generalizată determinând o degenerare axonală întinsă la pacienţii din unităţi de terapie intensivă, cu leziuni septice sau leziuni organice multiple. Neuropatia se descoperă când se încearcă scoaterea de la aparatul de ventilaţie. Cauza acestei polineuropatii nu se cunoaşte. Vindecarea este lentă.

Alte tulburări metabolice

Se crede că poate să apară o neuropatie periferică generalizată în insuficienţe hepatice acute sau cronice, dar această situaţie este rară. Se poate întâlni o neuropatie senzitivă cu dureri moderate în ciroza biliară primară, uneori legată de depuneri

xantomatoase în trunchiurile nervoase cutanate. Neuropatia motorie poate fi şi sechelă rară a hipoglicemiei severe recurente.

Neuropatii toxice

Cu substanţe industriale şi din mediu

Acrilamida

Această substanţă este în prezent larg folosită în industrie. Monomerul este neurotoxic şi produce neuropatie periferică cu aspect mixt, senzitiv şi motor. Predomină ataxia, care este probabil cauzată de leziuni concomitente ale cerebelului. Degenerarea axonală afecteză periferia fibrelor, determinând o vindecare lentă în cazul încetării expunerii la toxic.

Arsenicul

Intoxicaţia arsenică este ocazional întâlnită în cazul ingestiei accidentale sau cu scop suicidal al insecticidelor ce conţin arsenic sau al unor leacuri indigene în India. După ingestia acută apar simptome gastrointestinale, urmate, după 1–3 săptămâni, de o neuropatie mixtă, senzitivă şi motorie. După circa 6 săptămâni, apare descuamarea tegumentelor picioarelor şi mâinilor iar la nivelul unghiilor apar linii albe (striurile Mees). În cazul ingestiei cronice de cantităţi mici, semnele gastrointestinale sunt mai puţin supărătoare şi apare o neuropatie lent progresivă. Tegumentele devin pigmentate, cu aspect de "picături de ploaie" şi poate să apară hiperkeratoza palmelor şi plantelor.

Refacerea este lentă, după încetarea expunerii la toxic. Agenţii chelatori sunt utili în tratamentul complicaţiilor non-neurologice, dar nu este cert că ar avea valoare în tratamentul neuropatiei.

Plumbul

În prezent, în Marea Britanie, neuropatia plumbemică este rară; ea este considerată a fi o consecinţă a contaminării apei potabile cu plumbul din ţevile de plumb din instalaţiile de apă ale clădirilor vechi. O neuropatie subclinică poate fi detectată la muncitorii ce folosesc plumb. În unele zone ale lumii, se mai foloseşte spoitul vaselor cu plumb. Neuropatia plumbemică este predominant motorie, determinând paralizii distale la nivelul membrelor care afectează mai ales muşchii extensori, realizând aspectul de mână sau picior "căzut". "Colica saturnină", care poate apărea, este probabil manifestarea afectării neuropatice vegetative. Alte semne ale intoxicaţiei plumbemice pot fi: anemia sideroblastică şi gingivita plumbemică (lizereul gingival). Neuropatia se ameliorează la încetarea ingestiei de plumb; utilitatea tratamentului cu BAL, EDTA sau penicilamină nu este cu efect cert asupra neuropatiei.

Mercurul

Expunerea la săruri mercuriale anorganice şi la compuşi organici mercurici poate determina leziuni neurologice, ca în "boala Minamata", care este legată de consumul de peşte contaminat cu mercur organic. Demenţa, cecitatea corticală şi ataxia apar împreună cu modificările de sensibilitate la nivelul membrelor, datorate neuropatiei senzitive, deşi nu se ştie până unde acestea au un caracter exclusiv periferic. Cu valoare istorică, neuropatia periferică prin ingestie de mercur a fost un semn important al "bolii roz", care era cauzată de administrarea unor purgative conţinând mercur.

Thaliumul

Acesta este prezent în diferite pesticide şi otrăvuri pentru rozătoare şi a fost altădată folosit ca agent depilator. Se înregistrează ocazional intoxicaţii accidentale sau cu scop suicidal. Durerea abdominală şi diareea sunt urmate la 2–5 zile de apariţia unei neuropatii mixte senzitive şi motorii, adesea dureroasă. Se pot pune în evidenţă afectări ale sistemului nervos central prin tulburări de comportament, neuropatie optică şi mişcări coreice. Mai târziu, apare alopecia, iar după circa 2–3 săptămâni apare o insuficienţă renală. În tratament se poate folosi dietilditiocarbamatul, un produs chelator care leagă taliumul.

Triortocresyl fosfatul (TOCP)

Această substanţă este folosită în industrie ca lubrifiant la temperaturi ridicate. Apariţia neuropatiei senzitivo-motorii se însoţeşte adesea de leziuni ale sistemului nervos central, ce apar periodic, ca urmare a contaminării ingredientelor alimentare sau obiectelor folosite. Descrierea iniţială a fost legată de distilarea ilegală a unor băuturi alcoolice în Statele Unite în timpul prohibiţiei ("ginger jake paralysis"). Mai recent, au apărut mai multe cazuri în Maroc, prin utilizare de uleiuri alimentare contaminate. Vindecarea este lentă şi adesea incompletă.

Alte substanţe industriale

Disulfitul de carbon folosit la fabricarea vâscozei poate duce ocazional la o neuropatie senzitivă moderată. Neuropatia poate să apară ca urmare a expunerii industriale la solvenţii organici *n*-hexan şi metil-*n*-butil-cetonă. Există forme ce apar ca urmare a aspirării solvenţilor unor cleiuri; *n*-hexanul, care are o acţiune toxică, a fost folosit în trecut ca solvent pentru unele cleiuri. Alt agent industrial cauzator de neuropatie este etilenoxidul şi bromura de metil. Tricloretilena (sau o componentă impură) determină neuropatia trigeminală.

Neuropatii datorate medicamentelor (neuropatii iatrogene)

Cisplatinul

Acest derivat de platină (*cis*-diamminedichloroplatinum) este folosit în tratamentul neoplaziilor, inclusiv în carcinomul de ovar. După câteva cure, poate să apară o neuropatie senzitivă care se remite cu dificultate. Mai frecventă este ototoxicitatea cauzatoare de surditate pentru tonurile înalte şi de tinitus.

Isoniazida

O neuropatie mixtă senzitivo-motorie poate să apară după administrarea de isoniazidă, mai ales la cei care acetilează medicamentul mai lent. Neuropatia este legată de interferenţa cu metabolismul piridoxinei. În nervii periferici apare degenerarea axonală. Neuropatia se remite lent după încetarea administrării medicamentului şi poate fi prevenită prin administrarea de

piridoxină, care nu influenţează cu acţiunea antituberculoasă a izoniazidei.

Nitrofurantoinul

Nivelurile plasmatice ridicate ale acestei substanţe ce apar la pacienţii cu insuficienţă renală pot determina apariţia unei neuropatii mixte, senzitive şi motorii.

Vincristina

Neuropatia apare la toţi pacienţii dacă aceştia primesc o cantitate suficientă din acest agent citotoxic. Simptome senzitive medii şi abolirea reflexelor tendinoase sunt acceptate în cazul în care trebuie să se obţină un efect terapeutic satisfăcător al medicamentului. Dacă neuropatia progresează, apare deficitul motor al extensorilor pumnului şi degetelor, urmat de deficite mai extinse. Neuropatia se ameliorează mulţumitor dacă medicamentul nu se mai foloseşte sau se reduc dozele.

Alte substanţe

Medicamentele mai puţin importante care pot duce la neuropatii sunt: almitrina, amiodarona, dapsona, disulfiramul, aurul, metronidazolul, mizonidazolul, protoxidul de azot (cu mielopatie), perhexilenul, suraminul şi zimeldina. O neuropatie senzitivă medie se poate dezvolta după administrarea prelungită de fenitoin. Neuropatia poate fi o complicaţie produsă şi de thalidomidă. Piridoxina, dacă este administrată în doze mari, poate determina o neuropatie senzitivă.

Neuropatiile carenţiale

Neuropatia Beri-Beri

Această boală apare în special la populaţiile a căror dietă este bazată pe orez decorticat, dar o neuropatie similară apare şi în alte comunităţi subnutrite. Este probabil cauzată de deficienţa de tiamină, dar poate fi implicat şi deficitul altor vitamine din grupul B. Neuropatia senzitivă şi motorie care apare este acompaniată de dureri vii, spontane, la nivelul extremităţilor, hiperestezie cutanată cu o sensibilitate exagerată a tegumentelor picioarelor şi gambelor. Afectarea nervilor laringei poate determina apariţia răguşelii. Neuropatia se poate asocia cu cardiomiopatia ("beri-beri umed"). Deficienţa de tiamină este evidenţiată prin reducerea activităţii transketolazei eritrocitare. Această enzimă necesită tiamina drept cofactor.

Degenerarea axonală apare în nervii periferici, iar o refacere lentă apare după aportul vitaminic.

Sindromul Strachan

Sindromul Strachan, iniţial descris în Jamaica, dar evidenţiat şi în alte zone ale lumii cu deficienţe nutriţionale, se caracterizează prin asocierea unei neuropatii senzitive dureroase cu ambliopie şi la un moment dat, surditate şi dermatită orogenitală. Se presupune a fi cauzat de deficienţa de vitamina B, dar deficitul nu a fost identificat cu certitudine.

Neuropatia alcoolică

Aceasta apare pe fondul unor deficienţe nutriţionale. Dieta alcoolicului este bogată în hidrocarbonate şi deficitară în vitamine. Mai mult, se ştie că alcoolicul are o capacitate redusă de absorbţie a tiaminei. De asemenea, este luat în consideraţie şi un efect toxic direct al alcoolului asupra nervilor periferici. Semnele clinice din neuropatia alcoolică sunt similare celor din beri-beri. Pot coexista şi alte stări deficitare, ca sindromul Wernicke-Korsakoff. Refacerea apare prin aport de vitamine, dar tratamentul pacienţilor alcoolici întâmpină multe dificultăţi.

Deficienţa de piridoxină

A fost deja atrasă atenţia asupra faptului că neuropatia isoniazidică este legată de interferenţa cu metabolismul piridoxinei. Deficienţa de piridoxină poate contribui la neuropatia din stările nutriţionale deficitare şi probabil contribuie la neuropatia moderată din pelagră.

Deficienţa de acid pantotenic

Experimental, deficienţa de acid pantotenic la voluntari determină o neuropatie senzitivă, iar administrarea de acid pantotenic uşurează simptomele (arsuri ale picioarelor) care apar în situaţia deficitară.

Deficienţa de vitamină B_{12}

Deficienţa de vitamină B_{12}, de orice cauză, poate duce la o neuropatie senzitivă cu tulburări de sensibilitate "în mănuşă şi ciorap", parestezii şi areflexie, atât izolată, cât şi asociată cu mielopatie sau alte manifestări ale sistemului nervos central. Modificările hematologice nu sunt întotdeauna prezente. Neuropatia periferică tratată se ameliorează semnificativ mai bine decât modificările centrale. Această situaţie este detaliată în subcapitolul 3.9.

Neuropatia periferică este una dintre componentele neuropatiei ataxice nigeriene în care alte semne sunt degenerarea coloanelor dorsale, surditatea senzorială şi atrofia optică. Se pare că interferenţa metabolismului vitaminei B_{12} cu derivaţii de cianură din manioc, asociată cu deficienţele nutriţionale, poate fi cauza simptomatologiei.

S-a stabilit de curând că deficienţa cronică severă de vitamină E poate cauza o neuropatie periferică combinată cu degenerescenţa spinocerebeloasă. Aceasta apare în *a-beta*-lipoproteinemie, în deficienţa izolată de vitamină E, ambele cu transmitere autosomal recesivă şi în atrezia biliară congenitală, în fibroza chistică şi, uneori, la adulţii cu malabsorbţie intestinală cronică.

Neuropatii inflamatorii şi postinfecţioase

Sindromul Guillain - Barré (polineuropatia inflamatorie acută idiopatică)

Sindromul Guillain - Barré se caracterizează printr-o polineuropatie ce se dezvoltă în decurs de câteva zile până la maximum 4 săptămâni. Cazurile care au o progresivitate mai lungă de 8 săptămâni (sindromul Guillain - Barré subacut) constituie

probabil o entitate distinctă. Instalarea neuropatiei poate fi precedată cu 1–3 săptămâni de o infecţie identificabilă. În general, aceasta este o infecţie obişnuită a căilor respiratorii superioare sau o infecţie cu enterovirus, virusul Epstein-Barr sau micoplasma. Mai recent, o cauză importantă pentru pacienţii cu imunodeficienţă prin infecţie cu HIV este *Campylobacter jejuni*. Alteori, poate să apară după intervenţii chirurgicale. În aproximativ 40% din cazuri nu se pot evidenţia nici un fel de antecedente.

Neuropatia poate fi anunţată de durere severă lombară sau interscapulară. Afectarea motorie este, de obicei, mai importantă decât tulburarea de sensibilitate şi poate avea o distribuţie proximală, distală sau generalizată, iar în cazurile severe afectează şi musculatura respiratorie. Sunt frecvente paresteziile distale la nivelul membrelor, şi, dacă apar, tulburările de sensibilitate afectează sensibilitatea tactilă, vibratorie şi posturală. Pot fi afectaţi nervii cranieni, în special nervii faciali, dar pot să apară şi afectări bulbare. Se poate instala un sindrom "locked-in". Se pot asocia şi tulburări vegetative, incluzând atonie vezicală, ileus, hipertensiune (probabil ca urmare a denervării sinusului carotidian) şi hipotensiune ortostatică. Se poate înregistra şi lezarea sistemului nervos central, în special după infecţii cu mononucleoză, şi aceste cazuri nu sunt întotdeauna diagnosticate ca sindrom Guillain - Barré. Poate să apară uneori şi edem papilar, probabil datorat tulburării resorbţiei LCR prin creşterea proteinorahiei. Alte forme asociază oftalmoplegia externă, ataxia şi areflexia tendinoasă (sindrom Miller-Fisher) sau afectarea difuză a nervilor cranieni, polinevrita de nervi cranieni ca în neuropatia senzitivă acută sau pandisautonomia.

Studiile conducerii nervoase pot evidenţia în majoritatea cazurilor demielinizări, dar la un moment dat poate apărea şi o axonopatie (sindrom Guillain - Barré "axonal"), cum se întâlneşte în neuropatia motorie acută ce apare anual, cu caracter epidemic la copiii din nordul Chinei. Proteinele din LCR sunt de obicei crescute, adesea semnificativ, dar pot fi şi normale, mai ales în stadiile precoce ale bolii. Celularitatea LCR este de obicei normală, dar se poate înregistra şi o pleiocitoză medie cu limfocitoză; aceasta apare mai ales în cazurile cu infecţie HIV sau cu mononucleoză. Histologic, anomaliile sunt mai importante la nivelul rădăcinilor spinale, dar apar şi difuz de-a lungul nervilor periferici. În forma demielinizantă, acumulările focale de celule inflamatorii perivasculare se asociază cu demielinizarea segmentară a fibrelor nervoase şi cu respectarea relativă a continuităţii axonale. Vindecarea se produce prin remielinizare. Boala este probabil o reacţie de hipersensibilitate mediată celular, în care mielina este îndepărtată de către celulele mononucleare. Nu este încă sigur dacă şi demielinizarea mediată prin anticorpi este prezentă. În cazul sindromului Guillain - Barré axonal, distrugerea axonală severă poate fi un efect al demielinizării sau poate reprezenta o leziune directă.

Majoritatea cazurilor de sindrom Guillain - Barré se recuperează satisfăcător în câteva săptămâni sau luni. Pacienţii cu forme severe, în special cei care necesită asistare respiratorie sau la care apare o degenerare axonală întinsă, recuperează încet şi cu deficit motor rezidual.Uneori există recurenţe care pot fi multiple.

Deşi larg folosit în trecut, tratamentul cu corticosteroizi s-a dovedit a fi lipsit de eficacitate pe loturile controlate. Plasmafereza şi dozele mari de imunoglobuline umane administrate intravenos şi-au dovedit utilitatea în creşterea ratei de recuperare, dacă se practică înainte de momentul de maximă gravitate al bolii. Datorită morbidităţii semnificative, în special pentru plasmafereză, şi a costului ridicat, aceste tratamente sunt indicate cazurilor severe. Unii pacienţi pot necesita îngrijire în serviciile de terapie intensivă, datorită insuficienţei respiratorii şi disfuncţiilor vegetative.

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Există cazuri de neuropatii periferice care seamănă cu sindromul Guillain - Barré în care afectarea neurologică este predominant motorie, iar nivelul proteinelor din LCR este crescut, dar care are fie o evoluţie recidivantă cronică , fie una progresivă cronică. Se asociază cu demielinizare întinsă la nivelul rădăcinilor spinale şi a nervilor periferici şi cu infiltrat inflamator. Viteza de conducere nervoasă este de obicei semnificativ redusă şi apare blocul de conducere multifocal. Se înregistrează şi cazuri cu leziuni localizate, mai frecvent la nivelul plexului brahial. Atât formele generalizate cât şi cele localizate pot răspunde favorabil la corticoterapie, plasmafereză , doze mari de imunoglobuline umane intravenos sau medicamente citotoxice. Răspunsul este mai puţin favorabil în cazurile cronice progresive.

Au fost recent identificaţi pacienţi cu neuropatie motorie cronică multifocală cu bloc de conducere persistent asociat cu anticorpi gangliozidici GM1. Aceştia au probabil o variantă a polineuropatiei inflamatorii demielinizante cronice. Pot răspunde favorabil la terapia imunosupresoare sau la plasmafereză.

Borelioza Lyme

Borelioza Lyme este o boală multisistemică cauzată de o spirochetă, *Borrelia burgdorferi*. Sistemul nervos periferic este frecvent implicat, atât în faza precoce de infecţie diseminată, cât şi în etapele tardive. Boala se caracterizează, în etapele iniţiale, prin neuropatii craniene sau radiculonevrite acute sau subacute şi, în etapele tardive, printr-o neuropatie predominant distală, medie. Biopsia nervoasă evidenţiază perivasculită şi degenerescenţa fibrelor nervoase, dar nu se evidenţiază spirochetele. Diagnosticul de laborator se bazează pe evidenţierea anticorpilor specifici anti *Borrelia burgdorferi*, dar apar şi cazuri seronegative ca şi reacţii fals pozitive. Tratamentul, care se face cu doxiciclină şi amoxicilină, trebuie, de aceea, administrat în cazul suspiciunii clinice de boală.

Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane (a se vedea subcapitolul 15.3)

O largă varietate de neuropatii pot fi legate de infecţia cu HIV-1, forme particulare având tendinţa să apară în anumite faze ale bolii. Caracteristic, sindromul Guillain - Barré sau polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică apar în momentul seroconversiei, când pacientul este altfel bine, iar neuropatia vasculitică multifocală apare în formele simptomatice iniţiale de boală. O neuropatie adesea predominant senzitivă şi dureroasă, distală, apare mai ales în fazele tardive de SIDA; uneori, în cazurile avansate de boală se înregistrează o poliradiculoneuropatie lombosacrată gravă prin infecţia cu citomegalovirus. Neuropatia poate să mai apară la pacienţi cu infecţii cu HTLV-1.

Neuropatia sarcoidozică

Sarcoidoza poate duce la neuropatie multifocală cu tendinţă particulară de afectare a nervilor faciali sau la o neuropatie generalizată. Neuropatia poate fi limitată la nervii cranieni

(polinevrită craniană). Nu întotdeauna sunt prezente semnele de afectare a altor sisteme, iar ţesutul sarcoidozic poate fi evidenţiat sau nu prin biopsie nervoasă.

Neuropatia difterică

Neuropatia din difterie este cauzată de o exotoxină, care produce demielinizarea segmentară prin interferenţa cu funcţia celulelor Schwann, probabil prin afectarea sintezei proteice. Nervii nu sunt invadaţi de bacili.

Deficitul velopalatin apare la 2–3 săptămâni după faringita difterică iar paraliziile musculare localizate apar după acelaşi interval de la difteria cutanată. După 4–5 săptămâni poate să apară paralizia acomodării şi uneori a musculaturii oculare extrinseci. După 5–7 săptămâni se instalează o neuropatie generalizată, predominant motorie, cu distribuţie distală. În cazurile severe există afectarea musculaturii respiratorii, iar decesul poate surveni de obicei prin asocierea unei miocardite.

Neuropatia în bolile autoimune ale ţesutului conjunctiv

Lezarea nervilor periferici se înregistrează cu incidenţă mare în bolile de colagen. Poliarterita nodoasă determină în mod caracteristic o neuropatie multifocală, adesea cu dureri importante. Granulomatoza Wegener se poate asocia cu o neuropatie acută. În ambele situaţii lezarea nervilor periferici este cauzată de angeita necrozantă din vasa nervorum. Astfel de modificări pot apărea în artrita reumatoidă, asociată cu neuropatie acută multifocală; alteori, apare o neuropatie mai blândă, fie sub formă de neuropatie senzitivă distală, fie localizată doar la nivelul degetelor. În artrita reumatoidă apar şi neuropatii compresive, ca în cazul nervului median comprimat în tunelul carpian prin modificări articulare sau ale tecilor tendinoase.

Sindromul Sjögren se poate asocia cu o neuropatie senzitivă ataxică datorată inflamaţiei ganglionilor senzitivi. Sindromul sicca se caracterizează prin simptome clinice care asociază o neuropatie senzitivă distală cu o neuropatie senzitivă trigeminală şi pupile miotonice. În sindromul Sjögren se poate observa şi o neuropatie multifocală.

Neuropatia din poliarterita nodoasă sau artrita reumatoidă răspunde la corticoterapie sau la ciclofosfamidă. Neuropatia din sindromul Sjögren este rezistentă la tratament.

Neuropatia neoplazică şi paraneoplazică

Neuropatia periferică poate să fie o complicaţie non-metastatică a carcinoamelor, mai ales bronşice sau gastrice sau a modificărilor proliferative limforeticulare. Nu se cunoaşte mecanismul de producere al neuropatiei. Neuropatia poate să preceadă depistarea carcinomului cu 2–3 ani. În cazul carcinoamelor bronşice, neuropatia poate fi pur senzitivă, fie subacută, fie cronică, adesea cu disestezii distale, sau mixtă, senzitivă şi motorie. Neuropatia senzitivă se asociază cu anticorpi circulanţi anti-Hu. Sindromul Guillain - Barré se poate întâlni în boala Hodgkin şi în leucemia limfatică cronică, iar în limfoame se întâlneşte o neuropatie predominant motorie subacută. Neuropatia neoplazică nonmetastatică poate retroceda după extirparea tumorii dar poate şi să persiste.

În cazul infiltrării neoplazice a meningelui sau a plexurilor cervical şi lombosacrat din tumori locale, pot fi invadaţi direct nervii cranieni sau rădăcinile spinale. Infiltrarea trunchiurilor nervoase periferice este întâlnită mai ales în limfoamele maligne.

Neuropatia paraproteinemică

În ultimii ani, o cauză importantă pentru neuropatiile cu instalare tardivă o constituie polineuropatia senzitivă sau senzitivo-motorie legată de paraproteinemia benignă monoclonală (gammopatia monoclonală de cauză nedeterminantă). Este, de obicei, o fomă demielinizanta cu semne similare cu ale polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice. Semnul dominant este adesea un tremor postural al membrelor superioare. Paraproteina este în general o IgM, mai rar o IgG sau IgA. Paraproteina IgM poate fi evidenţiată în tecile de mielină intacte, prin biopsie de nerv, unde probabil acţiuonează ca anticorpi demielinizanţi. Neuropatia asociată paraproteinelor IgG şi IgA poate răspunde favorabil la corticoterapie, medicaţie imuno-supresoare sau plasmafereză; tratamentul în neuropatia din paraproteinemia IgM nu are eficacitate. Deşi în cazul mieloamelor se înregistrează o neuropatie axonală senzitivo-motorie şi adesea dureroasă, putem întâlni şi o neuropatie demielinizantă asociată cu un sindrom dermato-endocrin, cunoscut ca sindrom Crow-Fukase sau sindromul POEMS (polineuropatie, organomegalie, edem, proteină M şi modificări tegumentare). Neuropatiile sunt frecvent întâlnite în mielomul osteosclerotic.

În mielom, limfom, lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă sau macroglobulinemia Waldenström poate fi întâlnită o neuropatie multifocală, predominant la membrele inferioare datorată unor crioglobuline unice sau mixte. Neuropatia poate fi efectul unei vasculite produse prin depozitarea complexelor imune în pereţii vasa nervorum sau precipitării intravasculare a crioglobulinelor. Această neuropatie poate răspunde favorabil la tratamentul cu imunosupresoare sau medicaţie citotoxică sau la plasmafereză repetată.

Neuropatii genetice

Porfiria

O neuropatie predominant motorie se poate asocia atacurilor din porfiriile cu transmisie autosomal dominantă, porfiriile acută intermitentă şi variegata şi din coproporfiria ereditară, precum şi din deficienţa de acid δ - aminolevulinic dehidratază cu transmisie recesivă. Această neuropatie afectează în special musculatura proximală. Uneori, se asociază şi tulburări de sensibilitate, care, deşi au o distribuţie distală, pot afecta trunchiul şi porţiunile proximale ale membrelor. Reflexele osteotendinoase sunt abolite, uneori cu păstrarea paradoxală a reflexului achilean. Semnele vegetative asociate includ durerea abdominală şi vărsăturile, tahicardia şi hipertensiunea arterială; confuzia, comportamentul psihotic şi epilepsia se pot asocia de asemenea.

Explicaţia afectării neurologice nu există. În nervii periferici apare degenerarea axonală, aşa încât refacerea este lentă şi adesea incompletă.

Atacurile pot fi provocate de multe medicamente cum ar fi barbituricele, sulfonamidele şi contraceptivele orale, de alcool, probabil prin inducţie enzimatică la nivel hepatic.

Tratamentul cu glucoză orală sau intravenoasă sau cu perfuzii cu levuloză sau hematină poate diminua excreţia urinară de precursori de porfirină, dar nu a fost evidenţiat şi un efect benefic asupra modificărilor neurologice.

Polineuropatia amiloidozică familială

S-au evidențiat neuropatii amiloidozice ereditare, legate de o mutație la nivelul genei pentru transthyretină, cunoscută inițial ca o prealbumină care se găsește la nivelul cromozomului 18. Cea mai frecventă este forma portugheză, în care exista o substituție a valinei cu metionina în molecula de transthyretină. Neuropatia debutează cu afectarea fibrelor nervoase mici, determinând tulburări de sensibilitate dureroasă și termică și modificări vegetative. Caracteristică este durerea spontană; frecvent apare și o acropatie mutilantă. Debutul este în general în decada a patra sau a cincea, modificările progresând lent și determinând decesul în circa 10 ani. Transthyretina este produsă în special în ficat și sunt comunicări care sugerează că transplantul hepatic poate stopa progresivitatea bolii. În alte tipuri de neuropatie amiloidozică ereditară cu aspecte clinice diferite, amiloidul provine dintr-o variantă a apoproteinei A_I (forma Iowa) sau gelsolin plasmatic (forma finlandeză).

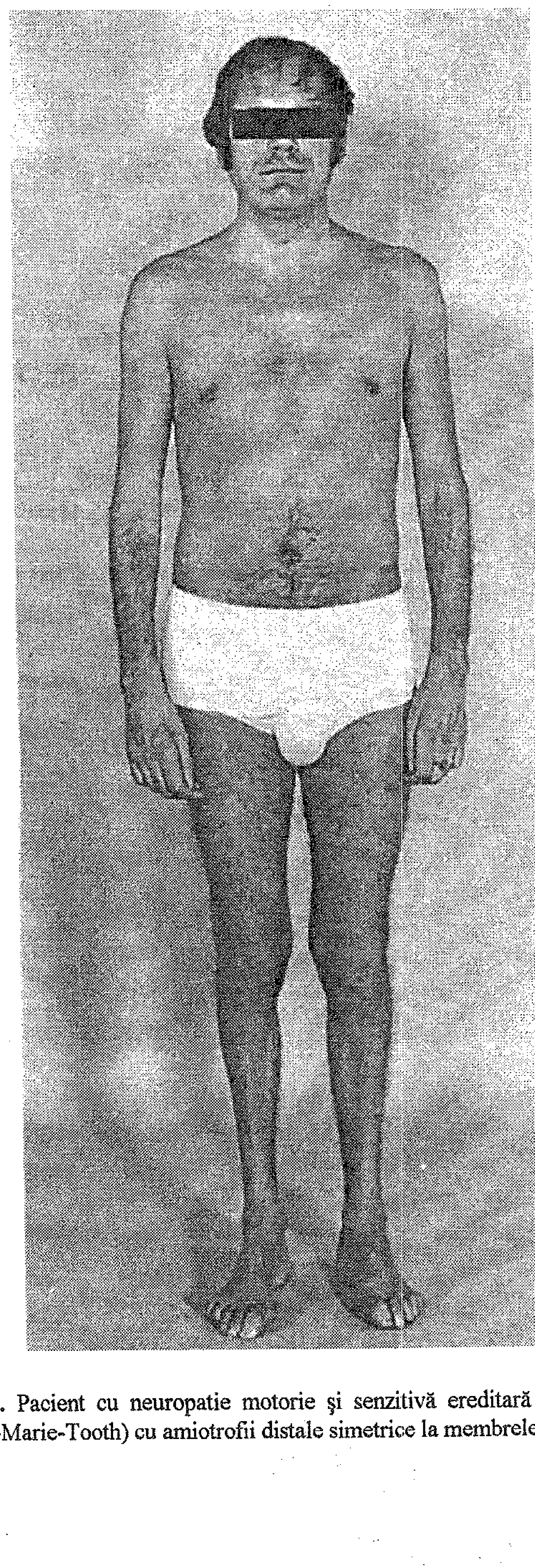


Fig.17.3. Pacient cu neuropatie motorie și senzitivă ereditară tip I (boală Charcot-Marie-Tooth) cu amiotrofii distale simetrice la membrele inferioare.

Neuropatia ereditară motorie și senzitivă tip I și II și X-legată (boala Charcot - Marie - Tooth, atrofia musculară peroneală)

Neuropatia motorie și senzitivă ereditară (NMSH) tip I și II apare adesea în copilărie sau adolescență cu dificultăți de mers sau datorate deformărilor piciorului. Deformările mai frecvente sunt *pes cavus*, asociat cu degete "în ciocan" și, uneori, cu o poziție a piciorului în echinovarus. Deficitul motor apare mai ales la musculatura distală a piciorului, determinând imposibilitatea flexiei dorsale a piciorului bilateral cu mers stepat. Atrofia musculară este în general localizată sub genunchi, determinând aspectul de "picior de barză" (fig. 17.3). Deficitul motor și atrofia mușchilor mici ai mâinilor apar mai târziu. Reflexele osteotendinoase diminuează sau dispar și se înregistează un grad mediu de tulburare de sensibilitate distală. Progresivitatea bolii este lentă și sunt frecvente cazurile cu inabilitate mică sau asimptomatice.

În tipul I familial, care este mai frecvent, apare o neuropatie demielinizantă difuză. Debutul este adesea în prima decadă de vârstă. Modificările piciorului și scoliozele apar mai frecvent decât în NMSH tipul II. Tulburările de sensibilitate și ataxia sunt mai importante și apare în mod constant areflexia osteotendinoasă. Deficitul la nivelul mâinilor apare precoce. Nervii periferici pot fi îngroșați. Cazurile cu tremor al membrelor superioare și ataxie sunt cunoscute ca sindroame Roussy-Levy. Acestea nu sunt distincte din punct de vedere genetic. Debutul în tipul II care este o neuropatie axonală, apare în decada a doua, dar se poate întinde până la adulți de vârstă medie sau chiar vârstnici. Transmiterea atât în tipul I cât și în tipul II al NMSH este de obicei autosomal dominantă. Modificarea în cazul unor familii cu NMSH I apare la cromozomul 1 (NMSH Ib) și în prezent se știe că se datorează mutației la nivelul genei pentru proteina mielinei P_0. În majoritatea cazurilor (NMSH Ia) boala se datorează unei duplicări segmentare a cromozomului 17 care include și gena pentru proteina mielinei 22 (PMP 22). NMSH cu transmisie dominantă X-legată este foarte rară. Simptomatologia clinică este similară celei din NMSHI, dar femeile purtătoare sunt asimptomatice sau prezintă o afectare ușoară. Modificarea se datorează mutației genei pentru conexina 32, o proteină a spațiului sinaptic.

Viteza de conducere nervoasă este marcat redusă în cazurile tipului I, moderat redusă în forma X-legată și fie normală fie ușor scăzută în NMSHII.

Pacienții pot fi ajutați prin folosirea ortepelor și, uneori, de corecții chirurgicale ale deformărilor piciorului sau transpoziții tendinoase.

Neuropatie ereditară motorie și senzitivă tip III (Dejerine - Sottas)

Deși în trecut termenul de boală Dejerine-Sottas a fost larg utilizat, în prezent este limitat la o polineuropatie lent progresivă, mixtă, senzitivo-motorie cu debut în copilărie, adesea asociată cu ataxia. Transmiterea este de obicei autosomal recesivă. La nivelul nervilor periferici există o hipomielinizare și demielinizare întinsă și se pot asocia modificări tronculare nervoase hipertrofice (proliferarea concentrică a celulelor Schwann), modificări numite neuropatie hipetrofică interstițială. Uneori se pot palpa îngroșări marcate ale trunchiurilor nervoase periferice sau pot fi chiar vizibile proeminând sub piele.

Boala Refsum

Este o boală rară, cu transmitere ereditară autosomal recesivă, care duce la o polineuropatie mixtă senzitivo-motorie asociată cu multe alte semne clinice, incluzând ataxia, anosmia, degenerescență pigmentară a retinei, anomalii pupilare, surditate,

cardiomiopatie şi ihtioză. Debutul este în adolescenţă sau la adultul tânăr, iar evoluţia poate fi progresivă sau cu recăderi. Nervii periferici se îngroaşă şi apar modificări hipertrofice. Viteza de conducere nervoasă este mult scăzută.

Modificările se datorează incapacităţii de a metaboliza acidul fitanic, un acid gras cu lanţ lung care se acumulează în sânge şi ţesuturi. În cea mai mare parte este de origine alimentară, iar ameliorarea clinică poate fi obţiută printr-o dietă săracă în acid fitanic. Pentru episoadele acute este utilă plasmafereza.

Neuropatiile ereditare senzitive

Neuropatiile predominant senzitive pot să apară fie cu transmitere autosomal dominantă, fie recesivă. Simptomele în ultima situaţie sunt prezente de obicei de la naştere; în cealaltă situaţie simptomele apar în decada a doua sau a treia. În ambele situaţii, tulburarea de sensibilitate duce adesea la acropatie mutilantă, cu degenerări neuropatice ale articulaţiilor sau ulcere cutanate cronice, în special la nivelul piciorului (fig. 17.4). O altă neuropatie recesivă rară asociază anestezia congenitală la durere şi anhidroza. Majoritatea cazurilor de "anestezie congenitală la durere" sunt probabil neuropatii de fibre subţiri.



Fig.17.4. Ulceraţie cronică a piciorului şi deformări într-un caz de neuropatie senzitivă ereditară.

Disautonomia familială

Cunoscută şi sub numele de sindromul Riley - Day, această boală cu transmitere recesivă se întâlneşte mai ales la evrei. Este o aplazie a neuronilor vegetativi periferici, care determină o simptomatologie variată ce include: absenţa lacrimilor, pirexie inexplicabilă, pete cutanate şi accese de transpiraţii episodice. Aceste simptome sunt prezente de la naştere şi sunt însoţite de anestezie dureroasă congenitală legată de o neuropatie senzitivă asociată. La sugari există o dificultate în alimentaţie datorita forţei reduse de supt precum şi episoade repetate de pneumonie. Mai târziu, devin evidente încetarea creşterii şi cifoscolioza. Defectul este legat de anomalii ale cromozomului 9.

Alte neuropatii ereditare

Leziuni ale nervilor periferici apar şi în leucodistrofia metacromatică şi cu celule globoide, în adrenomieloneuropatie, în boala Fabry şi în deficienţele ereditare de lipoproteine (boala Tangier şi abetalipoproteinemia ereditară). Unele familii au o sensibilitate moştenită pentru paralizia prin presiune cu transmisiune genetică autosomal dominantă. Fibrele nervoase prezintă zone focale de îngroşare mielinică (tomacula) şi se datorează modificării cromozomului 17, afectând gena pentru PMP 22. Neuropatia axonală gigantă este o formă rară autosomal recesivă cu debut în copilărie, caracterizată prin îngroşări segmentare ale axonilor, care conţin acumulări de neurofilamente. Copiii cu această afecţiune au de obicei un păr anormal de cârlionţat.

Neuropatia idiopatică

În ciuda unor investigaţii amănunţite, cauza unui număr apreciabil de neuropatii periferice rămâne nedeterminată. Aceasta, mai ales în axonopatii progresive cronice, unele dintre ele putând fi forme cu debut tardiv ale neuropatiei motorii şi senzitive ereditare tip II. O anamneză atentă în aceste cazuri poate evidenţia neuropatii nediagnosticate la rudele pacientului. Urmărirea altor cazuri poate duce la descoperirea unor neoplazii.

Bibliografie

Asbury, A,K. and Gilliatt, R.W. (1984). *Peripheral nerve disorders. A practical approach*, Butterworths, London.

Dawson, D.M., Hallett, M. and Millender, L.H. (1990). *Entrapment neuropthies, (2nd edn).* Little, Brown and Co, Boston.

Dyck, P.J., Thomas, P.K., Ashbury, A.K., Winegrad, A.I. and Porte, D. (1987) *Diabetic neurpathy.* W.B. Saunders, Philadelphia.

Dyck, P.J., Thomas, P.K., Griffin, J.C., Low, P.A. and Podulso, J. (1993) *Peripheral neuropathy,* (3rd edn). W.B. Saunders, Philadelphia.

Hughes, R.A.C. (1990). *Guillain -Barre syndrome.* Springer Verlag, London.

Kimura, J. (1980). *Electrodiagnosis of diseases of nerve and muscle. Principles and practice* (2nd edn). F.A. Davis, Philadelphia.

Lundborg, G. (1988). *Nerve injury and repair.* Churchill Livingstone. Edinburgh.

Schaumburg, H.H., Berger, A.R. and Thomas, P.K. (1991). *Disorders of peripheral nerves* (2nd edn). F.A. Davis, Philadelphia

Stewart, J.D. (1987). *Focal peripheral neuropathies.* Elsevier, New York.

Suter, U. and Patel, E.I. (1994). *Genetic basis of inherited peripheral neuropathies.* În: *Human Mutation*, 3, 95-102.

17.1 Sindromul POEMS

J.G.G. LEDINGHAM
(*Traducerea: Sanda Nica*)

Introducere

Acronimul POEMS a fost pentru prima dată sugerat de Bardwick şi colaboratorii în 1980 ca denumire potrivită pentru a descrie un sindrom care se caracterizează prin neuropatie periferică, organomegalie, endocrinopatie, gammopatie monoclonală şi modificări tegumentare. Termenul este în prezent larg utilizat, dar sinonimele includ sindromul Crow-Fukase, sindromul Takatsukis şi PEP (polineuropatie, endocrinopatie şi discrazia celulelor plasmatice).

Cauza acestui sindrom rar este necunoscută şi semnele majore nu sunt toate prezente în majoritatea cazurilor. Este mai frecvent întâlnit la populaţia Japoniei, dar aceasta s-ar putea datora diagnosticării mai frecvente la japonezi. Cea mai constantă şi precoce manifestare este, fără îndoială, neuropatia caracteristică şi majoritatea sunt de acord că nu se poate pune diagnosticul în absenţa acesteia. Au fost semnalate şi o serie de modificări ce nu sunt incluse în acronim, dar care se întâlnesc mai des decât s-ar întâmpla doar ca urmare a hazardului (a se vedea mai jos).

Neuropatia periferică

În aproape toate cazurile se pune în evidenţă o polineuropatie progresivă senzitivo-motorie şi aceasta este cea mai frecventă caracteristică a sindromului. Debutând distal, aceasta are o evoluţie proximală; afectarea musculaturii respiratorii poate fi întâlnită, dar durerea ca şi semnele prinderii nervilor cranieni sau disfuncţiile vegetative sunt neobişnuite. De obicei se inregistrează o creştere a proteinelor din LCR, uneori depăşind 200 mg/100 ml fără modificări ale celularităţii. Viteza de conducere motorie şi senzitivă la nivelul nervilor este mult scăzută, iar biopsia ţesutului nervos evidenţiază demielinizarea segmentară şi degenerarea axonală. În unele cazuri au fost determinaţi anticorpi antiglicoproteine asociate mielinei, în prezenţa unei paraproteine IgM, şi s-a admis lezarea nervilor prin intermediul complementului. Edemul papilar este frecvent asociat creşterii presiunii LCR, evidenţiindu-se în 40–60% din cazuri.

Organomegalia

Ficatul este organul cel mai adesea mărit de volum (în unele cazuri până la 80%) şi splenomegalia este evidenţiată în aproape un sfert dintre cazuri. Este frecventă limfadenopatia (60% din cazuri) şi la mulţi pacienţi patologia este cea din boala Castleman (hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor); aceasta poate fi sau de tip vascular hialin sau de tip celular plasmatic, în acest caz asociindu-se simptome generale (sistemice) şi adesea un prognostic rezervat. Adenopatiile se întâlnesc cel mai obişnuit la nivelul mediastinului şi abdomenului.

Endocrinopatia

Cea mai frecventă disfuncţie endocrină asociată sindromului POEMS este gonadală, cu amenoree, prezentă la aproape toate cazurile înregistrate la femeile adulte. La 70% dintre pacienţii de sex masculin se întâlneşte ginecomastia, impotenţa sau ambele. Frecvent întâlnită este şi hipotiroidia cu sau fără creşterea nivelurilor plasmatice ale hormonului stimulator tiroidian; mai rar se înregistrează insuficienţă adrenocorticorenală, intoleranţă la glucoză şi hiperprolactinemie.

Gammopatia monoclonală

La 60–75% dintre pacienţii cu alte manifestări ale sindromului POEMS se evidenţiază creşterea monoclonală a imunoglobulinelor, mai adesea IgG decât IgA. Spre deosebire de aspectele caracteristice mielomului, unde predomină lanţurile uşoare Kappa faţă de cele Lambda în proporţie de 2:1, în sindromul POEMS la circa 80% din cazuri sunt în exces lanţurile Lambda. Aceste anomalii ale imunoglobulinelor se asociază cu multiple leziuni mielomatoase la nivelul oaselor. Acestea pot fi leziuni sclerotice, unice, adesea nedureroase, care apar la 60% dintre cazuri. S-au înregistrat aşa-numitele leziuni circumscrise, cu o zonă periferică de scleroză în jurul unui centru translucid, dar zonele clasice translucide, ca în mielomul multiplu, sunt rare. Biopsia zonelor osoase afectate evidenţiază un exces de celule plasmatice monoclonale, dar examinarea de rutină a măduvei osoase arată o astfel de crestere a celulelor plamatice doar la 40% din cazuri.

Există şi câteva exemple de creştere policlonală a imunoglobulinelor ce se asociază altor manifestări ale sindromului POEMS, la pacienţii care au fost expuşi solvenţilor organici sau altor substanţe chimice.

Alte semne

Au fost descrise o serie de semne mai rar întâlnite, şi acestea sunt prezentate în tabelul 17.1. Unele combinaţii ale acestor semne pot coincide cu evidenţierea unui titru crescut de anticorpi antinucleari şi/sau factor antinuclear. Datorită afectării multisistemice în majoritatea cazurilor de sindrom POEMS, diagnosticul diferenţial cu lupusul eritematos sistemic poate fi în unele cazuri foarte dificil.

***Tabelul 17.1.* Simptome asociate sindromului POEMS**

Edem, revărsate pleurale şi ascită
Policitemie cu leucocitoză şi trombocitemie
Febră şi stare generală proastă
Fenomene Raynaud
Hipocratism digital
Cardiomiopatie dilatativă
Proteinurie şi modificări microangiopatice ale glomerulilor renali
Erupţii similare sindromului carcinoid
Calcificări vasculare periferice premature inexplicabile

Tratament

Raportarea unor cazuri de remisiune după îndepărtarea sau iradierea leziunilor osoase focale sugerează că, cel puţin în unele

cazuri, producţia de celule plasmatice anormale poate juca un rol important în apariţia sindromului. S-a sugerat că interleukina 6 ar fi mediator în unele cazuri, fără a se demonstra acest lucru.

Mai frecvent este necesară o terapie medicamentoasă şi o mare diversitate de produse au fost utilizate cu succes. Există multe studii care comunică răspunsuri favorabile sau foarte bune la doze mari de corticoizi. Alte preparate folosite includ: azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilul, citozinarabinozida, tioguanina şi chiar tamoxifenul şi interferonul recombinat. Datorită numărului mare de comunicări cu privire la eficacitatea acestor produse este totuşi recomandabil să se înceapă tratamentul cu o combinaţie de prednison (40–60 mg/zi) şi azatioprină (2–2,5 mg/kc/zi) sau o doză similară de ciclofosfamidă. Eficacitatea tratamentului este foarte variabilă. Multe cazuri au o evoluţie bună mai mulţi ani. Altele nu au, şi aceasta este probabil o reflectare a heterogenităţii bolii, pe care o putem recunoaşte la un moment dat prin descriere, fără a-i înţelege patogenia.

Bibliografie

Bardwick, P.A., Zvaifler, N.J, Gill, G.N., Newman, D., Greenway, G.D and Resnick, D.L. (1980). *Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin change, the POEMS syndrome.* În: *Medicine* (Baltimore). 59, 311-22.

*** *Case records of the Massachusetts Hospital* (1992). În: *New England Journal of Medicine.* 327, 101-421.

Jackson, A and Burton, I.E. (1990). *A case of POEMS syndrome associated with essential thrombocythaemaemia and dermal mastocytosis.* În: *Postgraduate Medical Journal* 66, 761-7.

Mandler, R.N, Kerrigan, D.P. Smart, J. Kuis, W. Viliger, P. and Lotz, M. (1992). *Castleman's disease in POEMS syndome with elevated Interleukin-6.* În: *Cancer* 69, 2697 703.

Miralles, G.D., O'Fallon, J.R. and Talley, N.J. (1992). *Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome.* În: *New England Journal of Medicine* 327, 1919-23.

Mizuiri, S. et al. (1991). *Renal involvement in POEMS syndrome.* În: *Nephron* 59, 153-6.

Murphy, N. and Schumaker, H.R. (1992). *POEMS syndrome in systemic lupus erythematosus* 19, 796-9. În: *Journal of Reumathology.*

Shimpo, S. (1968). *Solitary plasmacytoma with polyneritis and endocrine disturbances.* În: *Japanese Journal of Clinical Medicine* 26, 244-56.

18. Anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos

D. GARDNER-MEDWIN
(*Traducerea: Ioana Crețescu, Virgil Apostol*)

Introducere

În aproximativ 1% din totalul nașterilor, nou-născutul prezintă o malformație a sistemului nervos. Aproximativ 2% dintre copiii de vârstă școlară prezintă retard mental și cel puțin 3% dintre cei postșcolarizați au o anume formă de handicap neurologic.

Tuburările de dezvoltare sunt definite prin coexistența efectelor reciproce ale leziunilor sau funcțiilor patologice și continuarea creșterii și dezvoltării. Agenezia primară sau distrugerea timpurie a unor structuri este urmată de dezvoltarea anormală sau disgenezia structurilor corelate. Acest fenomen este mai clar dacă se produce în timpul embriogenezei, dar are loc în sens anatomic cel puțin până la vârsta de 2 ani, iar toate leziunile neurologice timpurii au efecte în dezvoltarea funcțională și în integrarea socială a copiilor atât timp cât personalitatea și tiparul de viață continuă să se formeze.

Sindromul Down, spina bifida și sindromul X fragil sunt cele mai frecvente entități, dar câteva sute de anomalii și sindroame se adaugă și o varietate de defecte genetice, agenți toxici și accidente, majoritatea puțin înțelese, pot interfera cu dezvoltarea complexă a sistemului nervos înainte sau după naștere. În mod ideal, ar trebui să fie posibilă clasificarea tulburărilor de dezvoltare după trăsături clinice sau patogenie, după procesul de dezvoltare implicat sau după cauză. În practică, nici una dintre acestea nu este complet fezabilă. O varietate de cauze pot produce aceleași efecte clinice și patologice și durata tulburării este, de obicei, mai importantă decât natura ei în determinarea consecințelor. În ultima decadă, un număr crescând de sindroame malformative a fost găsit a fi produs de microdeteriorări genetice. Cu toate acestea, în cele mai multe malformații de dezvoltare cauza este necunoscută și, în timp ce pentru unele originea poate fi datată într-un anume stadiu al embriogenezei, pentru altele defectele se întind în mod evident pe o lungă perioadă de dezvoltare. Tabelele 18.1 și 18.2 ilustrează anumite asociații cunoscute, dar clasificarea în acest capitol se face după o bază clinică și anatomică.

Evaluarea neurologică a pacientului cu tulburări de dezvoltare ale sistemului nervos trebuie să permită identificarea:

1) sediului leziunii/leziunilor;

2) morfopatologia leziunilor;

3) natura și gradul efectelor handicapului asupra pacientului și familiei;

4) riscul de recurență genetică pentru alți membri ai familiei;

5) orice posibilitate de tratament specific.

Tratamentul destinat ușurării handicapului este posibil în toate cazurile, fiind îndreptat fie către îmbunătățirea performanței pacientului fie pentru tulburările cu cel mai mare handicap, pentru a aduce alinare părinților și familiei care sunt cei mai afectați în astfel de situații.

***Tabelul 18.1.* Dezvoltarea creierului și malformațiile**

Stadiul postovulației	Procesul de dezvoltare	Malformații corelate
	Gametogeneză	
Preconcepție până la ziua a 3-a	Gametogeneză, diviziune celulară timpurie	Anomalii cromozomiale, tuburări genetice mutante
	Embriogeneză	
Zilele 15–17	Placă neurală	Nici una sau letale
Zilele 18–30	Notocord prezent	Tulburări de inducție - modificări vertebrale ?; cordoame ? teratoame?; holoprozencefalie?
Zilele 22–24 la peste 40	Apar telencefalul și veziculele optice	Holoprozencefalie
Zilele 24–26	Închiderea neuroporului anterior	Anencefalie
Zilele 26–32	Proliferarea celulelor crestelor neurale	Sindroamele neurocutanate (?) Sindromul Sturge-Weber (?)
Zilele 26–28	Închiderea neuroporului posterior	Spina bifida
Zilele 28–32	Formarea rădăcinilor nervilor spinali	Intoxicație cu thalidomidă
Ziua 30 – săptămâna 25 (mai ales săptămânile 10–18)	Proliferare neuronală și vasculară	Microencefalie primară ?; megalencefalie ?; tumori cu celule embrionare
Săptămânile 7–20 +	Migrarea neuronală	Lissencefalie luna 3–6; Sindromul Zellweger ?; sindrom alcoolic fetal; agenezia de corp calos, săptămânile 10–15; craniofaringioame ?. Distrucția produce hidranencefalia sau polimicrogiria
Săptămânile 4 – 8	Formarea vermisului cerebelos	Sindromul Dandy-Walker; sindromul Joubert
	Dezvoltare fetală tardivă	
Săptămâna 20 – 4 ani	Proliferare glială	Malnutriție fetală; microcefalie secundară
Săptămâna 18 – a doua decadă (mai ales săptămâna 32–2 ani)	Formarea mielinei	Tulburări ale aminoacizilor și leucodistrofii
După săptămâna 18 până la peste 4 ani	Formarea sinapselor	Fenilketonuria ?; sindroamele de "deprivare" secundare

Tabelul 18.2. **Unele cauze ale malformațiilor prenatale**

Cauza	Efecte sau exemple
Translocarea parentală echilibrată	Tuburări cromozomiale
Microdeteriorări	Sindromul Angelman, de Lange
Defecte unice de genă	Exemple: Sindroamele Crouzon, Meckel, Aicardi, Zellweger
Vârstă maternă scăzută	Displazia septo-optică?; paralizie cerebrală
Vârstă maternă înaintată	Sindrom Down
Vârstă paternă înaintată	Mutații genetice
Iradieri	Microcefalie, retard, defecte cerebeloase
Traumatisme	Exemple: amniocenteză, tentativă de avort, hipotensiune maternă
Febră maternă	Retard și dismorfism
Toxine exogene	Exemplu: thalidomide. alcool, substanțe organomercuriale
Toxine endogene	
Materne	Fenilketonuria maternă sau diabet
Fetale	Exemplu: sindromul Zellweger
Deficiențe nutriționale generale sau insuficiență placentară	Microcefalie, retard; predispoziție pentru asfixia perinatală
Deficiențe nutriționale specifice	Deficiența de iod (endemică ?); vitamine; defecte de tub neural
Infecții intrauterine	Citomegalovirus, rubeolă, etc.
Moartea unui făt gemelar	Microcefalie, encefalomalacie la supraviețuitor

Tabelul 18.3. **Cauze de retard mental sever** (a)

	Moser și Wolf (1971) (IQ < 70) (b)		Turner (1975) (IQ < 50) (c)
Tuburări metabolice și genetice	4,2		11,6
Sindromul Down	17,0		[18]
Alte anomalii cromozomiale	1,7		1,1
Sindroame cu anomalii multiple	5,9		2,7
Malformațiile congenitale ale sistemului nervos central	4,7		3,9
Infecții prenatale	2,8		1,9
Infecții postnatale	3,9		5,3
Encefalopatii perinatale	17,4		11,9
Traumatisme postnatale etc.	1,9		1,9
Necunoscute cu semne neurologice:	20,2	39,3 (63% pacienți de sex masculin)	41,7
– cu crize epileptice dar fără semne	3,0		
– fără crize epileptice sau semne neurologice	16,1		
Altele	1,3		–

(a) Cifre procentuale adaptate după datele originale.
(b) 1378 de rezidenți instituționalizați (IQ< 50 în 78% din cazuri); toate vârstele.
(c) 1000 de copii cu IQ< 51; sindromul Down estimat separat.

Retardul mental

Întârzierea mintală sau deteriorarea intelectuală este definită ca o alterarea permanentă a inteligenței ce necesită îngrijire sau instruire specială; în deteriorarea severă, pacientul este incapabil de a avea o viața independentă și de a se apăra singur față de solicitări exterioare excesive. Din scopuri educaționale, copiii sunt clasificați ca având "scăderea abilității de a învăța" moderată sau severă. Coeficientul de inteligență variază între 50 și 69, sau, respectiv, sub 50. Inabilitatea profundă de învățare implică un coeficient de inteligență sub 30. Printre copiii de vârstă școlară indicele de prevalență pentru scăderea moderată a abilității de învățare variază între 15 și 25 la 1000, iar pentru cea severă între 3 și 4 la 1000. În plus, mulți copii suferă de grade mai scăzute, și frecvent de un anume model de dificultăți de învățare ce necesită ajutor special la școală.

Retardul mental sever este întâlnit aproape la fel de frecvent în toate grupurile socio-economice Este de obicei asociat cu o patologie cerebrală identificabilă (tabelul 18.3). Handicapul moderat este asociat mai rar cu o patologie cerebrală identificabilă: anumite cazuri fac parte din zona inferioară a scalei inteligenței umane normale, altele au la bază doar o leziune minimă. Factorilor poligenici ereditari din familiile cu grad de inteligență scăzută li se adaugă și efectele privării de stimulare intelectuală sau de formare, insuflare a unor tipare maladaptative de comportament și, în anumite familii, efectele subnutriției, deprivării emoționale sau agresiunilor.

Responsabilitățile medicului pentru această parte importantă a societății se îndreaptă către trei mari arii:

1) diagnosticul precoce al retardului mental și diagnosticul diferențial cu alte cauze de întârziere sau deviere a dezvoltării;

2) identificarea cauzelor specifice ale retardului mental și sfat genetic sau, dacă este posibil, tratament;

3) identificarea și tratarea oricăror handicapuri asociate, implicând tulburări de vedere, de auz, de comportament, de îndemânare motorie sau epileptice.

Retardul poate fi previzibil de la naștere dacă se identifică un sindrom malformativ important sau microcefalie. Cu toate acestea, anumiți nou-născuți cu aspect anormal, de exemplu cei cu sindrom Treacher-Collins sau sindrom Moebius, sau cu anumite disostoze craniofaciale, pot avea o inteligență normală. Alți copii cu risc de handicap din cauza unor factori agresanți în perioada de gestație sau la naștere sau cu simptome cerebrale severe în faza de nou-născut trebuie evaluați în mod regulat și le trebuie oferite o stimulare specială și sprijin până când statusul de dezvoltare se

conturează. Aceşti copii, cât şi cei care trebuie luaţi în atenţie din cauza unor întârzieri în dezvoltarea motorie, a limbajului sau comportamentale, nu trebuie să fie consideraţi retardaţi intelectual atât timp cât alte posibilităţi, mai ales surditatea, handicapuri specifice motorii sau ale limbajului, autismul infantil, deprivarea emoţională sau boala cronică nu au fost excluse. Tehnici de apreciere a gradului de dezvoltare pot fi folosite pentru screeningul populaţiei de copii întârziaţi; analiza naturii şi gradului handicapului impune evaluări repetate făcute de echipe competente pentru perioade lungi ale copilăriei, asociate întotdeauna cu stimularea, oferirea unor posibilităţi de a învăţa şi evaluări repetate ale răspunsurilor la aceste intervenţii.

O dată identificat sau suspectat handicapul mental, trebuie căutată cauza sa. În cele mai multe studii efectuate pe scară mare, 20–40% din cauze sunt de natură necunoscută şi, din ceea ce rămâne, aproximativ 2/3 au originea înainte de naştere şi 1/3 sunt dobândite în perioadă perinatală sau mai târziu. Un istoric de gestaţie sau naştere prelungită poate releva "factori de risc". Căutarea şi găsirea unor trăsături dismorfice pot oferi argumente nu numai pentru sindroame specifice dar, uneori, şi pentru precizarea momentului leziunii în relaţie cu embriogeneza. Anomalii ale staturii sau ale creşterii capului sunt alte argumente în multe cazuri. În această etapă, cercetarea bibliografiei sau a unor baze de date despre sindroamele dismorfice poate preveni efectuarea altor investigaţii. Profunzimea investigaţiilor pentru un copil cu handicap mental va depinde de datele clinice dar, de obicei, este îndreptată spre identificarea infecţiilor congenitale, a anomaliilor cromozomiale, a sindroamelor de deteriorări sau a erorilor metabolice care sunt compatibile cu tabloul clinic. Unele dintre tulburările metabolice ale aminoacizilor sau mucopolizaharidelor pot prezenta retard necaracteristic. Tablourile clinice ce necesită investigaţii extinse pentru erori metabolice includ:

1) involuţie;
2) microcefalie sau megalencefalie progresive;
3) epilepsie deteriorantă;
4) semne neurologice progresive;
5) deteriorarea neurologică intermitentă, mai ales în timpul infecţiilor sau postului;
6) anomalii sugestive oculare, scheletice, abdominale, ale pielii sau părului;
7) un istoric familial sugestiv.

La pacienţii de sex masculin cu retard mental necaracteristic şi neexplicat trebuie excluse sindromul X-fragil şi stadiul preclinic al distrofiei musculară Duchenne.

Cauzele tratabile (sau parţial tratabile) ale retardului mental sunt puţine şi, de obicei, sunt indicate de simptome progresive sau fluctuante. Exemple sunt hipotiroidismul congenital, fenilketonuria, galactosemia şi anumite tulburări neuro-metabolice cu răspuns la vitamine, tulburări compresive, mai ales hidrocefalia, hematoamele subdurale bilaterale sau craniosinostoza şi anumite sindroame epileptice ce pot duce la status epileptic minor.

Tulburările specifice de învăţare

Handicapurile uşoare sau medii sunt mai frecvente, sunt recunoscute mai tardiv şi adeseori mai prost îngrijite decât cele severe. Copilul cu inteligenţa în "limite normale", dar sub media familiei sale, şi copilul cu inteligenţă normală dar cu o tulburare specifică de învăţare, cu un uşor handicap motor, sau cu o tulburare de comportament pot suferi din cauza lipsei de răbdare şi de înţelegere a familiei şi profesorilor. Dacă ajung să fie supuse atenţiei medicale simptome ca dislexia, neîndemânarea sau hiperkinezia, ele riscă să fie ridicate în mod fals la stadiul de diagnostic. În astfel de cazuri, căutarea semnelor neurologice de rutină de către neurolog trebuie completată de către un psiholog dornic să analizeze defectele de percepţie şi de concentrare, de deconectarea senzorimotorie etc. Această oferă un punct de plecare pentru analiza cauzelor tulburărilor şi pentru planificarea remediilor educaţionale. Etiologia tulburărilor specifice de învăţare este arareori identificabilă cu certitudine. Factorii genetici şi prenatali sau factorii de risc perinatali trebuie examinaţi în mod critic înainte de a fi acceptaţi ca fiind relevanţi. Epilepsia sau un istoric de traumatism craniocerebral, encefalita sau meningita sunt găsite doar într-o minoritate de cazuri. Tulburările cognitive sunt în mod ocazional simptomul decelabil al panencefalitei sclerozante subacute sau al adrenoleucodistrofiei, coreei Huntington sau al altor encefalite evolutive genetice; în cazurile neobişnuite este necesară urmărirea pacientului pentru a decela suferinţa progresivă. Există o incidenţă crescută a apraxiei congenitale în tulburările de reduplicare a cromozomilor sexuali.

Autismul infantil

Aceasta este o formă particulară de deviere şi întârziere în comportament, descrisă în 1943 de Kramer. Copiii autişti arată normal, chiar plăcut, dar tulburarea severă de limbaj şi lipsa raportului emoţional sau chiar al contactului cu privirea sunt bariere importante în comunicare. Singuratici şi ordonaţi, frecvent chinuiţi de schimbările în viaţa de rutină, tratează oamenii ca pe obiecte, uneori ca pe obiecte favorite, şi se exprimă cu sunete lipsite de sens. Vorbirea şi gestica sunt absente la început, în cel mai bun caz reprezentate de ecouri sau stereotipii. Aproximativ jumătate ajung la un limbaj folosibil cam pe la vârsta de 5 ani, dar nu şi la conversaţii. Jocul este repetitiv, lipsit de plăcere şi de imaginaţie, ritualistic dar uneori cu îndemânare mecanică. Înţepatul obiectelor şi mersul pe vârfuri sunt obiceiuri frecvente. Comportamentul adaptativ este adeseori întârziat în mod marcat, deşi uneori este aproape normal: 40% au coeficient de inteligenţă sub 50 şi 30% au peste 70. Aproximativ 25% dezvoltă epilepsie, de obicei în adolescenţă. 10% devin adulţi parţial independenţi.

Cei mai mulţi copii autişti sunt anormali încă de la naştere; la câţiva, o regresie a limbajului şi a comportamentului apare în al doilea an, după o perioadă iniţială normală de dezvoltare. La aceşti copii, bolile neurodegenerative, sindromul Rett, sindromul afazic epileptic, statusul epileptic minor şi psihozele intră în diagnosticul diferenţial.

Comportamentul autistic este uneori întâlnit la copiii cu surditate sau la cei cu tulburări grave ale limbajului; aici, acest comportament pare să rezulte din bariere în comunicaţie. Este de asemenea frecvent dar nu constant în anumite entităţi clinicopatologice, mai ales în scleroza tuberoasă şi în sindromul X-fragil. Într-adevăr, el poate fi întotdeauna secundar sau nespecific şi autismul pur, sui-generis, ar putea fi inexistent; dar comportamentul tipic este atât de des întâlnit fără o cauză evidentă, încât rămâne un concept nosologic folositor până când etiologia sa va fi mai bine înţeleasă. Nu au fost găsite modificări neuro-patologice sau biochimice importante, deşi hipoplazia cerebeloasă, deficitul de arginilsuccinază sau anomalii minore ale metabolismului purinic au fost descrise în câteva cazuri. Incidenţa este de 0,2 până la 0,4 la 1000 şi este mai mare la băieţi decât la fete.

Sindromul Asparger este un sindrom comportamental analog, posibil o variantă de autism, cu inteligenţa uşor afectată sau normală, afectând de obicei băieţii. Cei afectaţi au tendinţa de a merge şi de a vorbi mai târziu, rămânând neîndemânatici. Ei sunt în mod tipic mai mult neadaptaţi social decât rezervaţi, neprietenoşi, mai mult ignoranţi decât nepăsători faţă de sentimentele celorlalţi, pedanţi în maniere, cu interese intense dar înguste, implicând mai ales fapte din memorie decât înţelegerea imediată. Fiziopatologia este necunoscută.

În ambele sindroame, identificarea naturii problemei aduce un sprijin părinţilor şi îndreaptă mijloacele educaţionale speciale împotriva prognosticului social în general rezervat.

Anomalii cromozomiale

Sindromul Down (Trisomia 21)

Aceasta este cea mai frecventă cauză unifactorială de retard mental. Contribuie cu 20–30% la prevalenţa în populaţia totală iar în spitalele mari pentru retardaţi mintali, aproximativ 15–20% din internaţi au sindrom Down. Faciesul familiar poate fi recunoscut în picturile renascentiste, dar prima descriere de caz a fost făcută în 1846 de către Seguin, cu 20 de ani înaintea prezentării lui Langdon Down. În 1959, la 3 ani după ce s-a descoperit că numărul cromozomilor umani este de 46, un cromozom suplimentar G a fost descoperit în sindromul Down de către Lejeune şi Jacobs şi colaboratori.

Trisomia 21 prin lipsa disjuncţiei este responsabilă de 92% din cazuri. Restul se datorează translocării, de obicei către grupurile cromozomiale F sau G, sau arareori mozaicismul parental. Neuropatologia consecutivă nu este foarte evidentă, dar greutatea creierului este scăzută cu hipoplazia relativă a girilor temporali superiori şi a cerebelului. Tiparul girilor este simplificat iar densitatea neuronilor corticali şi a numărului de sinapse sunt scăzute.

Incidenţa naturală este de aproximativ 1,5 la 1000 de naşteri vii pentru cele mai multe dintre rase. Ea creşte exponenţial cu creşterea vârstei materne (0,38% la vârsta de 35 ani, 3,75% la vârsta de 46 de ani). Există anumite dovezi că hipotiroidismul matern este un factor predispozant ocazional. Studiile asupra avoturilor spontane sugerează că 2/3 din fetuşii cu trisomie 21 nu ajung la termen. Folosirea crescândă a amniocentezei pentru screeningul anomaliilor cromozomiale la mame peste vârsta de 35 de ani a dus la scăderea incidenţei.

Trăsături clinice

Trăsăturile clinice majore sunt faţa rotundă şi plată, cu fante palpebrale uşor oblice în sus, aspect pătat al irisului, epicanthusul, brahicefalia, statura mică, membre scurte, mâinile şi degetele mici, falangele scurte la degetul cinci, clinodactilia, şanţuri palmare transverse, limba cu fisuri evidente, urechile hipoplazice şi hipotonia infantilă. Anumite anomalii dermatoglifice (mai mult de 8 şanţuri digitale ulnare şi triradii axiale distale) sunt caracteristice. Pliuri cutanate ample la nivelul cefei şi hipotonia pot fi foarte evidente la naştere. Dezvoltarea mersului este întârziată şi de-a lungul vieţii el rămâne cu bază largă de susţinere; vorbirea este de obicei dizartrică şi răguşită. Strabismul, nistagmusul şi miopia sunt obişnuite.

Coeficientul de inteligenţă variază în mod obişnuit între 20 şi 80, cel mai frecvent fiind între 35 şi 55. Rarele cazuri de mozaicism sunt mai inteligente.

Îndemânarea pentru actele de autoîngrijire, afectul personal, un anume sens al umorului, posibilitatea de a imita, aprecierea muzicii sunt relativ bine păstrate, în timp ce gândirea abstractă şi aptitudinile matematice sunt foarte sărace. O scădere a gradului de inteligenţă este uneori observată în copilăria târzie sau ulterior. Responsabile pentru aceasta pot fi instituţionalizarea sau hipotiroidismul, dar demenţa asociată cu modificări structurale caracteristice bolii Alzheimer este, de asemenea, o complicaţie frecventă şi specifică chiar şi în copilărie dar mai frecvent după vârsta de 30 de ani. Aceasta pare a fi asociată cu localizarea pe cromozomul 21 a genei proteinei precursoare a amiloidului (una dintre numeroasele mutaţii genetice care predispun la boala Alzheimer).

Puţini adulţi supravieţuiesc după vârsta de 50 de ani.

Complicaţii

Complicaţiile neurologice în copilărie includ epilepsia centrencefalică până la 10% din cazuri, spasmul infantil fiind în mod special asociat cu un handicap ulterior sever. Ocazional, compresia medulară datorată dislocării atlantoaxiale produce o tetrapareză bruscă sau progresivă.

Complicaţiile grave pot apărea în prima copilărie ca rezultat al unor malformatii frecvent asociate, mai ales boli congenitale cardiace (în aproape 40% din cazuri), atrezie duodenală (2,5%) sau anus neperforat (0,7%). Defectele cardiace sunt, în ordinea descrescătoare a frecvenţei, defecte septale atriale şi ventriculare, tetralogia Fallot şi ductul patent. Obstrucţia respiratorie prin vegetaţii adenoide în faringe hipoplazic şi pneumonia de aspiraţie sunt, de asemenea, frecvente. Leucemia acută mieloblastică la nou-născut şi leucemia limfoblastica la copiii mai mari sunt ambele relativ frecvente, dar răspunsul leucemoid tranzitor este o sursă de eroare; împreună, ele afectează 1% din toate cazurile de sindrom Down. Hipotiroidismul autoimun dobândit reprezintă o asociere frecventă. Multe fete sunt subfertile, dar sarcina se poate produce; băieţii sunt sterili. O complicaţie supărătoare în viaţa adultă este înceţoşarea corneeană consecutivă keratoconusului.

Adesea, timpuriu în viaţă, trebuie luate decizii dificile legate de tratarea complicaţiilor ce ameninţă viaţa. Abordarea cu îndoială a tratării bolilor cardiace sau a epilepsiei, de exemplu, duce adesea la simptome ulterioare mai grave şi mai supărătoare. Este bine de tratat prompt şi eficient problemele nonfatale ale pacienţilor, pentru a împiedica atât suferinţa acestora, cât şi pentru a ajuta părinţii în încercările lor de a face viaţa copilului cât mai suportabilă. Cei mai mulţi copii cu sindrom Down sunt crescuţi de familiile lor şi ulterior, în viaţă, abilitatea lor socială relativ bună face posibilă instituţionalizarea cu posibilităţi de muncă.

Prevenţia depinde de screeningul mamelor "vârstnice" prin amniocenteză sau biopsie de vili corionici sau prin sfat genetic după controlul ambilor părinţi şi, dacă este necesar, a altor rude, pentru translocări echilibrate. Un nivel scăzut de alfafetoproteină serică maternă este un marker potenţial folositor pentru sindromul Down şi un nivel normal poate reduce necesitatea amniocentezei în sarcinile cu risc scăzut.

Alte trisomii

Trisomia 13 şi trisomia 18 sunt sindroame malformative relativ frecvente la naştere, dar sunt aproape întotdeauna letale. Următoarele trisomii rare sunt compatibile cu supravieţuirea până la vârsta adultă.

În *trisomia 22* inteligenţa poate fi normală, deşi cele mai multe cazuri au handicap mental. Trăsăturile obişnuite sunt palatoschisis, coloboma irisului, apendice preauriculare, atrezie anală şi boli cardiace congenitale, existând şi numeroase variante. Mulţi supravieţuiesc până la vârsta adultă. Afectarea familială este frecventă şi determinarea cariotipului şi sfatul genetic sunt importante.

Trisomia 8 şi *normal /trisomia 8 mozaic*. Inteligenţa variază de la normal la handicap sever. Se întâlnesc vertebre suplimentare, dolicocefalie, hipertelorism, buza de jos groasă şi căzută, urechi displazice, nas bulbos, palat înalt arcuit, patele absente, şanturi

palmare şi plantare adânci, piele groasă şi boli congenitale cardiace. Agenesia corpului calos se întâlneşte în cele mai multe cazuri, dacă nu chiar la toate. Tonusul muscular crescut şi redoarea articulară pot apărea mai târziu.

Trisomia 9p este caracterizată de retard mental, statură mică, microcefalie, hipertelorism, punte nazală proeminentă, urechi simple, degete mici (mai ales al cincilea) şi unghii hipoplazice.

Aspecte neurologice ale aneuploidiilor cromozomului sexual

Retardul mental se întâlneşte în unele cazuri de sindrom Klinefelter (sindromul XXY), în care coeficientul de inteligenţă obişnuit este inferior cu 10 puncte faţă de normal, dar se întâlneşte cu frecvenţă şi severitate crescute în sindroamele XXXY şi XXXXY. Apatia, lipsa emoţiilor şi oboseala sunt obişnuite, iar hipotonia, tulburările specifice de învăţare, tremorul şi apraxia congenitală pot fi asociate cu aceste boli, dar nu în mod constant. Bărbaţii cu XYY sau XYYY au de obicei un retard mental uşor sau nu sunt retardaţi, dar aceste anomalii au fost asociate cu un comportament antisocial. Fetele cu sindrom Turner (45X) sunt în general de inteligenţă medie, dar se întâlneşte o importantă scădere a îndemânării în comparaţie cu limbajul, împreună cu un simţ defectuos al numerelor şi cu dezorientare dreapta-stânga.

Sindroamele de deleţie şi alte defecte structurale cromozomiale

Deleţiile importante ale unor părţi cromozomiale sunt fatale înainte de naştere sau în prima copilărie. Deleţiile mici, deşi compatibile cu supravieţuirea, sunt mai greu de demonstrat. Grouchy, în 1963, a descris un pacient cu 18p⁻. Puţin după aceea, Lejeune şi colaboratorii săi au descris primul pacient cu sindromul "cri du chat", în care deleţia relativ mare a braţului scurt al cromozomului 5 (5p⁻) este compatibilă cu supravieţuirea cel puţin până în decada a şasea. Sindroamele asociate cu deleţiile 4p⁻,13p⁻, 18q⁻ şi 21p⁻ au fost identificate în anii 60. Cu tehnici îmbunătăţite, deleţiile mici, duplicaţiile şi defectele structurale cromozomiale au fost asociate cu sindroame bine cunoscute dinainte ca, de exemplu, sindromul Prader-Willi şi, mai important, cu anumite cazuri de retard mental legat de cromozomul X care nu erau identificate ca având o entitate recunoscută până la descoperirea locusului fragil pe cromozomul X, care actualmente dă şi numele sindromului. Dezvoltarea geneticii moleculare din ultima decadă a confirmat prezicerile anterioare că multe sindroame malformative familiale sunt provocate de deleţii cromozomiale şi fără îndoială că vor mai fi descoperite şi altele. Cele mai multe deleţii sunt mutaţii sporadice *de novo*, dar, în unele împrejurări, transmiterea după modele mendeliene simple le fac să semene cu defectele de genă simple. Exemplele următoare sunt de sindroame de deleţie cu implicaţii dincolo de perioada primei copilării.

Sindromul "cri du chat" (5p⁻)

Acesta se întâlneşte la aproximativ o naştere la 50 000. Anumite cazuri sunt familiale, cu translocare echilibrată a fragmentului deleţionat la unul dintre părinţi. Retardul mental este de obicei profund, dar poate fi şi atât de uşor încât să cuprindă o tulburare selectivă de învăţare, gradul de retard fiind strâns corelat cu dimensiunea deleţiei. Alte trăsături importante sunt remarcabil de constante: statura mică, un ţipat mieunat în primii ani de viaţă şi o anatomie laringiană modificată, microcefalie, o punte nazală largă, epicantus, uneori hipertelorism şi micrognaţie. Dificultăţile în hrănirea neonatală şi cele respiratorii sunt frecvente. Aproximativ 30% din cazuri au boli congenitale cardiace. Multe cazuri ajung la vârsta adultă.

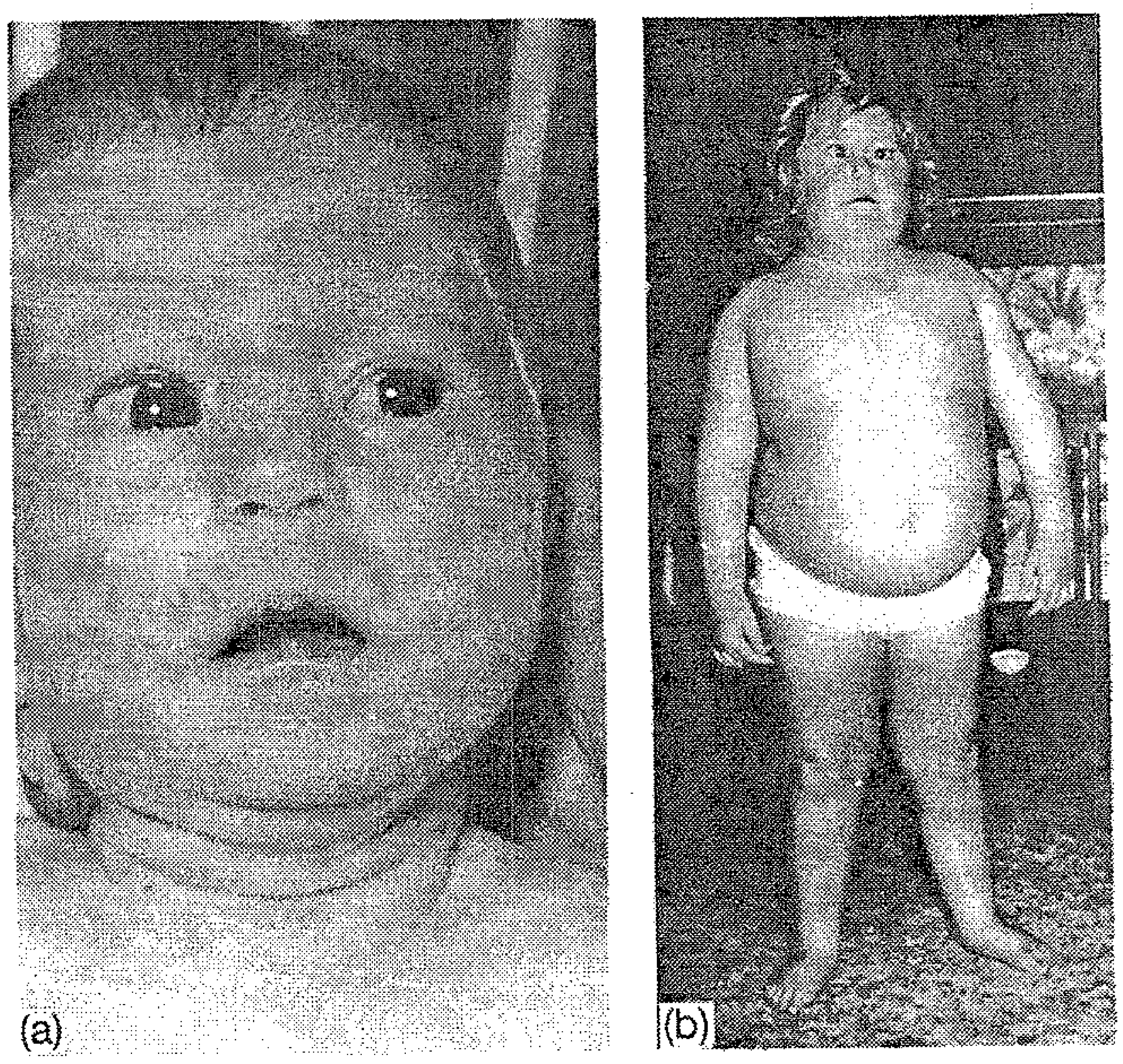


Fig.18.1. Sindrom Prader-Willi. Acelaşi pacient la 3 săptămâni (*a*) şi la 5 ani (*b*); hipotonie infantilă severă iar mai târziu retard mental moderat şi obezitate.

α-Talasemia şi retardul mental

Două sindroame distincte combină aceste trăsături. Atenţia asupra lor a fost mai întâi atrasă de descoperirea în eritrocite a incluziunilor de hemoglobină H, dar în cel de-al doilea sindrom acestea nu au fost întotdeauna detectate.

Într-un sindrom, anemia semnificativă şi întârzierea mintală moderată, relativ lipsită de trăsături, sunt asociate cu deleţia complexului de gene al α-globinelor la 16p13.3. Un singur părinte poartă caracterele genetice ale alfatalasemiei.

Celălalt sindrom produce doar o anemie uşoară, dar cu retard mental important, iar deleţia nu există în genele α-globinelor. Moştenirea este legată de sex şi gena, acum identificată ca XH_2, codifică pentru un factor de transcripţie care este exprimat în viata fetală timpurie. Hipotonia şi organele genitale mici la naştere, mersul întârziat şi imposibilitatea dezvoltării limbajului sau a continenţei sunt asociate cu un facies caracteristic (fante palpebale mici, telecantus, hipoplazia feţei în zona mijlocie şi a punţii nazale, nări răsfrânte, incisivi distanţaţi, limba protruzionată), cu microcefalie şi statură mică.

Sindromul Angelman

Numit mai demult sindromul "căţelului fericit", din cauz zâmbetului fericit caracteristic, cu cascade de râs nemotivat mişcări bruşte şi mers ataxic cu bază largă de susţinere, e provoacă întotdeauna retard mental sever fără posibilitate vorbirii, dar cu anume abilitate de a se exprima prin gesturi; alt trăsături sunt microcefalia, protruzia linguală, prognatismul

epilepsia în aproape 80% din cazuri (frecvent rezistentă, în crizele grupate) şi o electroencefalogramă caracteristică (vârfuri şi unde lente ritmice la închiderea ochilor). Sindromul nu este progresiv şi este de obicei sporadic, cu o incidenţă de aproximativ 1 la 20 000.

O deleţie *de novo* 15q11–13 a cromozomului provenit de la mamă, este găsită în cel puţin 2/3 din cazuri: altele câteva arată disomie uniparentală, derivând ambele copii ale cromozomului 15 de la tată şi ceea ce rămâne se presupune a avea o mutaţie punctiformă în gena maternă. În acest din urmă grup, rudele pot fi afectate. Aceeaşi deleţie 15q11–13, când afectează cromozomul patern, produce un sindrom diferit, Prader-Willi (a se vedea mai jos). Patogeneza diferită pentru aceste două sindroame rămâne o enigmă.

Sindromul De Lange

Această tulburare se distinge prin întârziere mentală severă, statură mică, strigăt ascuţit, microcefalie, hirsutism, gene lungi, nas mic şi cârn, mâini şi picioare mici şi anomalii scheletice minore variate. De obicei este sporadic. Deleţiile cromozomiale, duplicarea şi translocaţia au fost găsite în sau aproape de 3q26.3 în mai multe cazuri.

Sindromul Prader-Willi

Problema principală de debut este hipotonia neonatală cu dificultăţi de înghiţire, necesitând de obicei hrănire prin gavaj pentru mai multe zile sau săptămâni. Faciesul tipic poate fi recunoscut încă din prima copilărie (fig. 18.1,*a*) iar marginea ulnară a mâinii este neobişnuit de dreaptă. Organele genitale sunt hipoplazice, frecvent cu criptorhidie. În ciuda hipotoniei, paralizia musculară nu este caracteristică şi biopsia musculară arată doar imaturitate în dezvoltarea musculară. În viaţa mai târzie, trăsăturile cele mai importante sunt mâinile şi picioarele mici, obezitatea severă (evidentă de la 9–15 luni) şi retardul mental (IQ variază între 20–90, de obicei 50–80) (fig. 18.1,*b*). Hiperfagia importantă necesită restricţie calorică pentru a fi controlată. Diabetul non-insulinodependent este o complicaţie frecventă. Alte anomalii endocrine minore sunt probabil secundare obezităţii, mai degrabă decât cauzale. Un defect în lipoliză a fost luat în consideraţie. Cele mai multe cazuri apar *de novo* şi riscul de recurenţă la rude este mai mic de 2%. Incidenţa în populaţie de 1 la 20 000 este poate subestimată. Deleţii *de novo* 15q11–13 ale cromozomului 15 provenit de la tată sunt găsite în cele mai multe cazuri şi aproximativ jumătate din cei ce rămân au disomie monoparentală pentru cromozomul derivat de la mamă, inversul situaţiei găsite în sindromul Angelman (a se vedea mai sus).

Sindromul Rubinstein-Taybi

În acest sindrom există retard mental, de obicei sever, statură mică, întârziere în creşterea osoasă, microcefalie, palat înalt arcuit, nas ascuţit, urechi jos implantate, police şi haluce late şi numeroase alte anomalii mai puţin constante, incluzând agenezia corpului calos. Este o tulburare sporadică, provocată de microdeleţie la 16q13–3.

Sindromul X-fragil

Această cauză importantă de întârziere mentală, răspunzătoare probabil pentru 10–15% din totalul cazurilor, a fost identificată abia în 1969. Locusul fragil la Xq27.3 (aproape de vârful braţului lung al cromozomului X) poate fi demonstrat citogenetic numai cu dificultate, folosind condiţii speciale de concentraţii joase de ser de viţel, timidină şi folat în mediul de cultură. Cariotiparea de rutină, chiar cu tehnici noi, nu are valoare pentru excluderea lui. Situsul fragil nu poate fi găsit întotdeauna nici la rudele cazurilor dovedite şi ocazional este găsit la bărbaţi sănătoşi. Cu toate acestea, tehnici moleculare genetice au identificat mutaţiile ca fiind un număr crescut de CGG repetate într-un exon al genei. Exonul normal conţine 15–50 de repetări ale acestei secvenţe, o mică "inserţie" aducând numărul acestora la 70–200 şi constituind o permutaţie, în timp ce un număr mai mare de repetări CGG devin metilate si apoi duc la manifestări atât citogenetice cât şi clinice la bărbaţi şi, frecvent, la femei heterozigote. Mamele (dar nu şi taţii) cu permutaţii tind să aibă copii cu inserţii mai mari. Aceste observaţii explică unele dintre trăsăturile enigmatice până acum ale moştenirii (inclusiv manifestările variabile la femei şi transmiterea ocazională de către bărbaţi neafectaţi) şi, mai mult, oferă o metodă de detecţie cu acurateţe a purtătorului şi de diagnostic prenatal.

Diagnosticul clinic nu este uşor. Coeficientul de inteligenţă variază între 20–30, fiind de obicei 35–60. Bărbaţii afectaţi de vârstă adultă sunt de statură normală, dar în mod tipic au fruntea înaltă, mandibule largi, urechi proeminente (fig. 18.2) şi, mai caracteristic, testicule mari, dar aceste observaţii nu sunt constante. Examenul neurologic este de obicei normal, dar tremorul, apraxia şi mersul cu bază largă de susţinere sunt observate uneori. Bâlbâiala este frecventă. Epilepsia este întâlnită în 20% din cazuri. Băieţii tineri afectaţi sunt mai greu de identificat. Macroorhidia este uneori absentă; greutatea la naştere şi circumferinţa craniană sunt uşor crescute. Femeile purtătoare ale genei pot fi ele însele cu retard mental, deşi cele mai multe sunt normale. Turner a găsit că 7% din retardul mental nespecific la femeile cu coeficient de inteligenţă între 55 şi 75 este asociat cu heterozigoţie pentru „X-fragil". Dovada incidenţei reale este încă nesigură, probabil ceva mai puţin de 1 la 1 000 de bărbaţi şi 1 la 2 500 de femei.

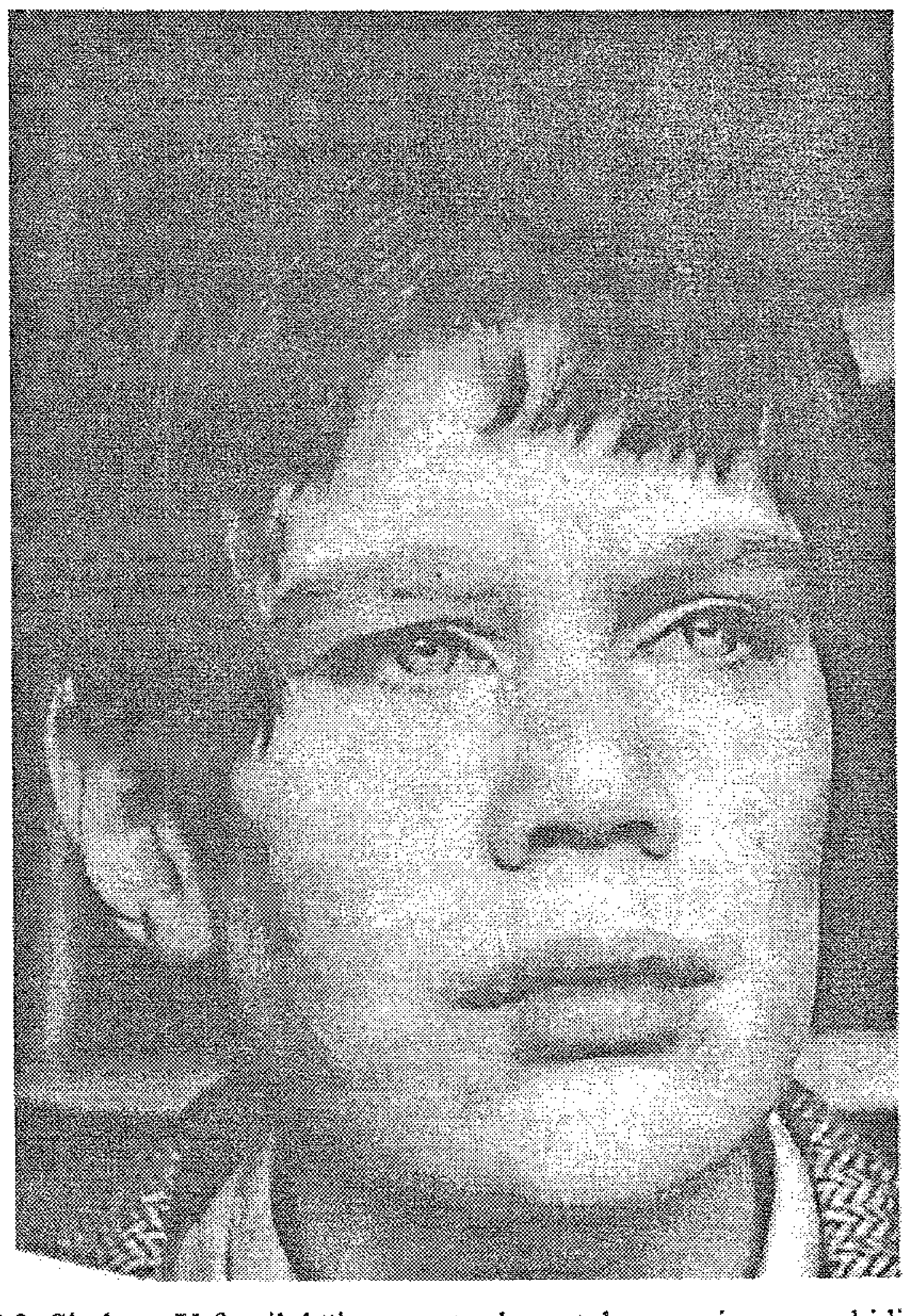


Fig.18.2. Sindrom X-fragil, băiat cu retard mental sever şi macroorhidie. (Prin bunăvoinţa dr. M.Bate).

Neuropatologia este subtilă – structura sinapsei este uşor anormală, cu sărăcirea spinilor dendritici.

Sindroame malformative complexe

Numeroase sindroame destul de specifice au fost identificate, cele mai multe reprezentând defecte genetice unice şi împreună contribuind la aproximativ 5% din întârzierile mentale. Următoarele sunt câteva dintre cele mai frecvente sau teoretic importante.

Sindromul Aicardi

Aici, principalele trăsături sunt retardul mental, spasmul infantil şi mai târziu epilepsia, multiple defecte lacunare retiniene, agenezia corpului calos şi activitate electrică independentă a celor două emisfere la EEG. Această boală se manifestă doar la fete (şi este probabil cu transmisie dominantă legată de sex, letală la băieţi).

Sindromul Cockayne

Trăsăturile sunt: retard mental, statură mică, orbite adânci, microcefalie, hiperpigmentare retiniană, surditate senzorineurală, rash fotosensibil iar mai târziu neuropatie periferică şi ataxie. Calcificări cerebrale şi leucodistrofii pot fi decelate la CT. Culturile celulare, incluzând amniocitele, arată scăderea sintezei de AND şi ARN după expunerea la raze ultraviolete. Un defect al ligazei ADN poate fi răspunzător. Deleţia cromozomială la 10q21 a fost găsită în unele cazuri, dar transmiterea este de obicei autosomal recesivă.

Sindromul Coffin-Lowry

În acest sindrom există întârziere mentală severă, moderată întârziere în creştere, fante palpebrale înclinate în jos, hipertelorism, maxilar mic, nas lat, stern scurt, scolioză şi anomalii vertebrale la radiografii, mâini mari şi moi, degete conice, falange distale cu ciocuri (la radiografii) şi laxitate ligamentară. Este transmis recesiv legat de cromozomul X; mamele pot avea scolioză şi anomalii digitale. Această genă este localizată pe Xp22.

Sindromul Smith-Lemli-Opitz

Acest sindrom cuprinde retard mental, greutate scăzută la naştere, imposibilitatea de a creşte viguros, iritabilitate, microcefalie, hipotonie severă (centrală), nas întors înainte, ptoză, margini alveolare maxilare largi, criptorhidie şi hipospadias la băiaţi. Este transmis autosomal recesiv. Există multiple anomalii ale creierului, cerebelului şi măduvei spinării. În mod excepţional pentru un sindrom malformativ, există un marker biochimic, acumularea în sânge a 7-dehidrocolesterolului.

Sindromul Sotos (gigantismul cerebral)

Acest sindrom este caracterizat prin retard mental de la uşor la moderat, greutate mare la naştere, macrosomie în copilărie fără vârstă osoasă avansată şi fuziune epifizală timpurie, megaencefalie, mâini şi picioare mari, frunte înaltă, ochi uşor coborâţi, facies caracteristic, coordonare dificilă, incidenţă crescută a convulsiilor febrile şi frecvent scolioză. Este sporadic şi, probabil, transmiterea autosomal dominantă se limitează la mutanţii noi.

Sindromul Williams (hipercalcemia infantilă severă idiopatică)

Aici există retard mental moderat sau uşor, facies "de spiriduş" şi stenoză supravalvulară aortică. Hipercalcemia poate fi severă în copilărie, dar nu este persistentă. Există o imposibilitate timpurie de a creşte armonios şi de a vomita. Retardul afectează mai puţin vorbirea decât îndemânarea perceptuală şi motorie. Sindromul este sporadic şi etiologia şi semnificaţia hipercalcemiei sunt necunoscute. Absorbţia calciului este crescută şi sensibilitatea la vitamina D poate fi cauza. Restricţia de calciu şi vitamină D pot fi folositoare în faza hipercalcemică a bolii, dar nu sunt curative.

Sindromul Zellweger (cerebrohepatorenal)

Trăsăturile acestui sindrom sunt retardul avansat, hipotonia severă centrală, areflexia, dificultăţile în hrănire, fruntea înaltă, hepatomegalia, ciroza şi uneori insuficienţa hepatică, multiple chisturi renale mici şi frecvent convulsii timpurii. Supravieţuirea este de obicei sub 6 luni. Trăsăturile neuropatologice sunt micropoligiria, pahigiria şi defecte de migrare neuronală. Defectul de bază este absenţa totală a peroxizomilor din toate celulele organismului şi, în consecinţă, absenţa oricărei activităţi peroxizomale. Deci, pacienţii nu pot metaboliza acidul fitanic sau acizii graşi cu lanţuri foarte lungi (cu lungimea lanţurilor carbonice de 24–26 de atomi) şi nu pot sintetiza plasmalogeni. Acest sindrom neobişnuit este un exemplu rar de malformaţie cerebrală provocată de un defect biochimic cunoscut. Transmiterea este autosomal recesivă; gena este localizată pe 7q11.

Infecţii şi teratogeni

Infecţii congenitale

În primul trimestru de sarcină creierul afectat se dezvoltă anormal dar răspunsul inflamator nu apare sau apare doar în mică măsură. Astfel că, în general, supravieţuitorii unor infecţii fetale precoce rămân cu malformaţii cerebrale, în timp ce infecţiile fetale tardive se prezintă cu leziuni inflamatorii mai evidente, asociate cu necroză şi calcificări secundare. Pricipalii agenţi care pot provoca anomalii cerebrale congenitale sunt virusul rubeolei, citomegalovirus, herpes simplex, virusul imunodeficienţei umane (SIDA) şi, mai rar, varicela sau vaccina, şi alte microorganisme variate, mai ales cele ale sifilisului şi toxoplasmozei şi, ocazional, al listeriozei, tuberculozei şi malariei. Hamsterii pot dezvolta stenoza de apeduct Sylvius după infecţia urliană în timpul gestaţiei, această asociere fiind suspectată dar nedovedită la oameni.

Retardul mental este asociat mai ales cu rubeola, citomegalovirusul sau toxoplasmoza congenitală. Microcefalia, hidrocefalia şi calcificările intracraniene pot apărea în infecţiile cu citomegalovirus, herpes simplex şi toxoplasmoză. În toate aceste situaţii o meningoencefalită activă poate exista încă de la naştere; infecţia poate persistea şi în anumite cazuri poate provoca simptomatologie progresivă. Surditatea poate apărea în oricare din aceste situaţii, dar mai ales în rubeolă şi citomegalovirus, în timp ce epilepsia este neobişnuită în rubeola congenitală, dar este frecventă după infecţia perinatală cu herpes simplex. Corioretinita

este frecventă în rubeolă, infecţia cu citomegalovirus şi toxoplasmoză.

Infecţia cu citomegalovirus este probabil cea mai sever handicapantă infecţie perinatală în Marea Britanie, cu o posibilă incidenţă combinată a surdităţii cu handicap mental de 1 la 1000 – 3000 de naşteri vii (infecţia congenitală inaparentă este de 10 ori mai frecventă). Cu toate acestea, diagnosticul retrospectiv este rareori posibil dacă dovada infecţiei (exudat faringian, microscopie electronică a urinii sau cultură sau anticorpi IgM specifici pentru citomegalovirus în sânge) nu a fost obţinută în primele 3 săptămâni de la naştere. Infecţia maternă primară (nu reinfecţia) în stadii variate ale sarcinii poate să conducă la handicapuri ale sistemului nervos central, deşi nu a fost identificat un "sindrom" care să poată fi definit ca atare; în aceste cazuri apar frecvent surditate, retard, convulsii, microcefalie şi calcificări periventriculare.

Leziunile fetale determinate de alcoolism

Alcoolismul patent în sarcină provoacă un grup relativ uniform de anomalii. Principalele trăsături sunt tulburări ale creşterii înainte şi după naştere, retard mental (IQ 60–70), comportament iritabil în prima copilărie şi, mai târziu, hiperkinezie, microcefalie, fante palpebrale mici, nas scurt, buza superioară subţire, contracturi articulare, anomalii ale şanţurilor palmare şi defecte septale cardiace. Câteva cazuri au anomalii vertebrale cervicale, defecte ale tubului neural sau hidrocefalie. Caracteristicile neuropatologice includ microcefalia, defecte ale migrării neuronale şi, în unele cazuri, agenezia de corp calos şi hipoplazia cerebeloasă. Atrofia cerebrală uşoară şi hipoplazia cerebeloasă pot fi evedenţiate prin tomografie computerizată. În anumite cazuri se poate pune în evidenţă fibroza hepatică. Consumul de alcool mai redus este asociat cu anomalii mai uşoare, dar un efect măsurabil asupra cresterii şi greutăţii fetale poate fi întâlnit în cazurile în care consumul matern este echivalent cu două pahare zilnic (100 g alcool pe săptămână); nu a fost stabilită o doză "sigură". Efectul publicităţii a fost de a opri complet consumul de alcool al femeilor în timpul sarcinii. Cu toate acestea, studii de supraveghere mai ales în Suedia, New York şi Glasgow au arătat o incidenţă continuu crescută a sindromului în unele populaţii (de la 1 la 600 la 1 la 1000 de naşteri vii).

Alţi teratogeni

Nu există dovezi directe ale existenţei unui anume agent care să provoace anomalii ale sistemului nervos central la fătul uman. Momentul de acţiune al stimulului nociv este la fel de important ca şi natura lui, după cum reiese din diferitele malformaţii ale sistemului nervos central care rezultă din expunerea experimentală a fetuşilor de şobolan în diferite stadii ale gestaţiei la raze X sau vitamina A. Importanţa momentului de expunere la thalidomidă sau la virusul rubeolei sunt exemple umane echivalente. Efectele dozelor, ale duratei expunerii, ale susceptibilităţii individuale sau ale variaţiilor în metabolismul matern sau de dietă sunt încă neînţelese.

Există o asociere relativ consistentă între ingestia maternă de thalidomidă la 24 – 40 zile de la concepţie şi defectele de dezvoltare ale membrelor, secundare neuropatiei senzitive embrionare sau ale expunerii mai timpurii ce provoacă microtie şi surditate. Mai puţin consistentă dar foarte frecventă este incidenţa malformaţiilor sistemului nervos central (hidrocefalie, anencefalie) şi a dismorfismului după ingestia de aminopterin sau methotrexat la 4–10 săptămâni de gestaţie; microcefalia, retardul mental şi atrofia optică după ingestia de warfarină în trimestrul al doilea sau al treilea (expunerea precoce provoacă o embriopatie asemănătoare sindromului Conradi, o formă cu transmitere dominantă a condrodisplaziei punctata); retard, microcefalie, cecitate şi surditate după intoxicaţia maternă cu metilmercur; şi microtie, surditate şi microcefalie cu sau fără stenoza de apeduct, hidrocefalie şi microftalmie după ingestia de doze mari de vitamină A sau după tratament antiacneic cu derivaţi de acid retinoic.

Efectele altor toxine asupra fetusului sunt mai puţin uniforme şi efectele ocazionale necesită studii populaţionale foarte mari pentru a le putea distinge de asocierile întâmplătoare. Aşa s-a întâmplat cu sindromul alcoolic fetal (a se vedea mai sus) şi cu sindroamele asociate cu anticonvulsivante ca valproatul de sodiu, carbamazepina şi fenitoinul. Sindromul fenitoinic fetal constă în statura mică, hipertelorism, punte nazală scurtă şi plată, nas scurt, buză de Cupidon, despicarea buzei sau a palatului, hipoplazie digitală distală, malformaţii scheletale diverse şi hirsutism. Pot exista frecvent retard mental şi microcefalie. Ca şi în sindromul alcoolic fetal, numai un număr mic din fetuşii expuşi manifestă acest sindrom şi nu se poate stabili o corelaţie clară doză-efect sau o "doza sigură". Alte substanţe cu risc crescut de malformaţii fetale ale sistemului nervos central sunt troxidona, bromurile, heroina, cocaina şi alte droguri cu dependenţă, ca şi difenil-policlorinaţii şi solvenţii organici.

Febra maternă crescută în săptămânile 4–14 de gestaţie poate provoca o incidenţă crescută de defecte ale tubului neural, hipotonie centrală, convulsii, microcefalie, heterotopie sau polimicrogirie, microftalmie şi alte dismorfisme variate.

Deficienţa maternă de iod poate provoca retard mental, diplegie spastică, surditate şi defecte cerebeloase, ca şi întârziere de creştere a fetusului. Fenilketonuria maternă necontrolată provoacă retard mental sever şi microcefalie, frecvent cu spasticitate şi convulsii.

Defecte nespecifice ale embriogenezei

Numeroase malformaţii ale sistemul nervos central apar în circumstanţe atât de variate încât ele se datoreaza în mod evident unor etiologii multiple; malformaţiile implică unul sau mai multe momente distincte ale embriogenezei astfel încât originea lor poate fi datată ca fiind anterioară acelor momente (vezi tabelul 18.1). Următoarele exemple implică creierul şi nervii cranieni, dar spina bifida este un alt exemplu important (a se vedea mai jos).

Holoprosencefalia

Aceasta reprezintă o malformaţie complexă a telencefalului şi diencefalului în care un ventricul anterior unic poate imita hidranencefalia. Imposibilitatea prosencefalului de a forma diverticuli telencefalici, optici , olfactivi şi hipofizari poate reflecta imposibilitatea inducerii formării acestora de către mesodermul adiacent sau de către creasta neurală. Emisferele nu se formează parţial sau total (forme lobare, semilobare sau alobare), sistemul olfactiv este frecvent absent (arinencefalie) şi pot exista malformaţii sau aplazii ale nervilor optici, ale ochilor sau ale glandei pituitare. Malformaţiile faciale asociate reflectă severitatea anomaliilor cerebrale şi variază de la anoftalmie la ciclopie cu proboscis (nas lung, „în trompă"), până la malformaţii nazale variate, hipertelorism cu buza "de iepure" şi malformaţii uşoare ale

liniei mediane a feței. Microcefalia și retardul mental sever sunt obișnuite, dar gradul în care apar depinde de severitatea leziunii cerebrale. Cele mai severe forme sunt letale încă din stadiul de sugar.

Anomaliile cromozomiale (mai ales trisomia 13, trisomia 18 și 13q⁻; a se vedea mai sus despre deleția 7q34-36) sunt cauze frecvente de holoprosencefalie. Multe tulburări genetice izolate pot provoca aceste malformații și multe alte cazuri sunt de cauză necunoscută. Formele cele mai ușoare pot fi întâlnite la adult și aduc un risc crescut de transmitere dominantă sau legată de sex, astfel încât identificarea anomaliei trebuie urmată de diagnosticarea precisă a provenienței sale.

Agenezia corpului calos

Aspectul caracteristic al acesteia la examenul ultrasonic sau tomodensitometric fac această malformație să fie ușor de diagnosticat. Împreună cu alte anomalii poate fi întâlnită în sindromul Dandy-Walker, holoprosencefalie, sindromul Aicardi, sindromul Rubinstein-Taybi, trisomiile 8 și 13 sau în embriono-patia rubeoloasă (a se vedea mai sus) iar ca tuburare aparent izolată este însoțită de retard mental. Agenezia parțială afectează de obicei partea posterioară a corpului calos. Disocierea funcțiilor emisferice nu este o trăsătură obligatorie așa cum ar fi de asteptat, probabil pentru că nu sunt implicate și celelalte tracte de fibre interemisferice. Arareori, agenezia asimptomatică de corp calos se asociază tardiv cu episoade severe de hiperhidroză și hipotermie. Corpul calos se formează în a 70–100 zi de gestație, astfel încât agenezia datează din această perioadă, posibil mai devreme. Atrofia secundară de corp calos, identificabilă la RMN poate fi consecința unor leziuni mai târzii ale substanței albe cerebrale.

Lisencefalia și pachigiria

Aceasta reprezintă o malformație în care girusurile cerebrale sunt puțin evidente sau absente (agirie) sau îngroșate (pachigirie) iar scoarței cerebrale îi lipsesc cele 6 straturi histologice normale. Tracturile piramidale sunt hipoplaziate și există în mod frecvent și alte anomalii cerebrale. Tulburarea caracteristică pare a fi defectul de migrare neuronală în săptămânile 8–16 de gestație, dar acesta nu este întotdeauna cauza principală. Microcefalia, retardul mental, spasticitatea și convulsiile (frecvent spasmul infantil) sunt trăsături clinice principale. O anumită formă (sindromul Miller - Dieker) este caracterizată prin existența unei frunți înalte, verticale și a unui nas scurt, cu urechi jos implantate și malformații congenitale cardiace, renale și genitale; ea se asociază cu o deleție cromozomială anume (17p1-3⁻). Un exces de ritmuri rapide este pus în evidența la EEG. Au fost comunicate cazuri familiale dar există și forme sporadice de etiologie neprecizată. Tomografia computerizată demonstrează prezența agiriei. Pachigiria este în mod obisnuit sporadică și neexplicată, dar ea este una din manifestările existente în multe sindroame malformative severe, inclusiv în sindromul Zellweger (vezi mai sus). Ea reprezintă totodată trăsătura principală a unei forme de displazie cerebrală unilaterală numită hemimegalencefalie, în care hemipareza existentă, întârzierea de dezvoltare și epilepsia netratabilă pot fi ameliorate de emisferectomia radicală. Combinația de pachigirie și lisencefalie este observată într-un grup de distrofii musculare congenitale printre care tipul Fukuyama și sindromul Walker-Warburg (în care displazia retiniană este o altă trăsătură caracteristică).

Displazia optic-septală

Aceasta este un sindrom de hipoplazie unilaterală sau bilaterală de nerv optic cu displazie variabilă de septum pellucidum și de diencefal. Papila optică mică, caracteristică, înconjurată de un halou peripapilar (semnul "dublului inel") deosebește acest sindrom de atrofia optică congenitală. Se însoțește de întârziere în dezvoltare, scăderea acuității vizuale și mișcări de căutare ale globilor oculari. Displazia optic-septală este sporadică, în legătură cu vârsta maternă scăzută. Complicațiile perinatale ce includ icterul neonatal și hipocalcemia pot provoca uneori retard mental suplimentar, dar, în absența acestora, retardul mental este foarte ușor, existând însă frecvent insuficiență hipotalamică sau pituitară. Multe cazuri prezintă convulsii. Etiologia nu este înteleasă și poate fi plurifactorială, acționând probabil în primele 40 de zile de gestație.

Malformațiile cerebeloase

Tipuri variate de agenezie cerebeloasă sau de hipoplazie se pot asocia cu alte anomalii cerebrale, bine evidențiate la RMN. Multe dintre ele nu sunt precis definite iar clinic prezintă ataxie cerebeloasă. Următoarele tipuri sunt cele mai importante, dar există multe altele cu determinism genetic în care diagnosticul precis este dificil.

Sindromul Joubert

Agenezia vermiană sau cel putin a părții sale postero-inferioare se asociază cu retard mental sever, incoordonare, mișcări pendulare ale globilor oculari și, în mod carcateristic, în perioadă neonatală, cu momente de frecvență respiratorie foarte crescută (120–180/min), alternând cu apnee. Transmiterea este autosomal recesivă. Pot exista și alte defecte asociate, ca meningocelul și degenerare sau anomalii retiniene.

Malformațiile Chiari

Chiari a descris apariția în cazuri de hidrocefalie a herniei amigdalelor cerebeloase (tipul I) sau a unor părți ale trunchiului cerebral, vermisului și ale ventriculului IV (tipul II) în canalul spinal. Tipul II este frecvent asociat cu meningocelul, dar poate fi prezent din stadiul de nou-născut cu hidrocefalie și disfuncție de trunchi cerebral (stridor și dificultăți de deglutiție). Momentul originar este la închiderea neuroporilor, în săptămâna a 4-a de dezvoltare embrionară.

În cazurile în care hidrocefalia este ușoară sau absentă, anomaliile de tip I sau II pot apărea mai târziu în viață, de obicei asocindu-se cu semne ale siringomieliei (vezi subcapitolul 3.9) sau siringobulbiei, iar uneori cu dureri cervicale, cefalee occipitală, vertij, atacuri de cădere, ataxie sau spasticitate. Simptomele sunt de obicei ușoare, dar pot fi precipitate de tuse sau strănut. Semnele clinice tipice sunt nistagmusul vertical și parapareza spastică, frecvent asociate cu gât scurt și cu implant pilos jos, cu sau fără tulburare de sensibilitate disociată, atrofie a musculaturii mâinii sau paralizii ale nervilor cranieni bulbari. Anomalia este vizibilă la RMN. Radiografia de craniu poate arăta impresiunile bazilare (platibazia – deplasarea în sus a bazei craniului și a procesului odontoid) și anomalii ale vertebrelor cervicale. Decompresia chirurgicală a foramenului magnum este de ajutor atunci când există fenomene compresive demonstrabile, ce contribuie la simptomatologie, dar efectuarea unui șunt pentru hidrocefalie, dacă acesta există, este esențială.

Sindromul Dandy-Walker

În acest tip de malformaţie hipoplazia vermiană este asociată cu dilataţia chistică a ventriculului IV. Fosa posterioară se expansionează, devine palpabilă, şi frecvent apare hidrocefalia secundară. Atrezia foramenului Magendie este un factor posibil, dar el nu reprezintă defectul primar. Malformaţiile multiple ale creierului şi măduvei spinării sunt în mod frecvent prezente, datând probabil din săptămâna a 7-a de gestaţie. Simptomele sunt, de obicei, clare încă de la naştere, dar hidrocefalia se poate dezvolta mai târziu şi poate mima o tumoare de fosă posterioară, în copilăria târzie sau chiar la vârsta adultă. CT şi RMN dovedesc existenţa chistului în fosa posterioară şi aplazia de vermis. Este necesară efectuarea de şunt pentru hidrocefalie, dar uneori chistul însuşi necesită şuntare.

Anomalii ale nervilor cranieni

Sindromul Moebius

Reprezintă paralizia facială bilaterală congenitală în majoritatea cazurilor asociată cu paralizie bilaterală de nerv VI şi, mai rar, cu paralizia totală a privirii orizontale sau cu leziuni ale nervilor III, IV, V motor, X sau XII. Uneori leziunea este unilaterală. Trăsături ocazionale sunt picior echin, artrogripoză întinsă şi retard mental (doar în 10–15% din cazuri). Surditatea este rară. Nou-născutul are dificultăţi în a suge şi mai târziu poate prezenta dizartrie, precum şi consecinţe sociale şi emoţionale ce provin din lipsa de expresie facială. Aproape toate cazurile sunt sporadice, dar a fost comunicată şi existenţa unor cazuri cu transmisie dominantă. Timp de 100 de ani a persistat controversa dacă este implicată aplazia sau degenerarea nucleilor nervilor cranieni. Dovezi anatomopatologice convingătoare au fost găsite pentru ambele posibilităţi şi sindromul are probabil mai multe cauze. Paralizie facială bilaterală există şi în formele congenitale de distrofie miotonică, precum şi în distrofia musculară facioscapulohumerală.

Alte anomalii ale nervilor cranieni şi ale mişcărilor globilor oculari

Paraliziile izolate congenitale ale nervilor III, VII, XII sau ale altor nervi cranieni nu sunt rar întâlnite. Două tulburări congenitale ale mişcărilor globilor care creează frecvent confuzie clinică sunt sindromul Duane şi apraxia oculomotorie congenitală.

Sindromul Duane

În această tulburare, hipoplazia nucleului nervului cranian VI şi fibroza muşchiului drept extern provoacă paralizia abducţiei şi retracţia globului ocular cu ptoză în adducţie. Poate fi unilaterală sau bilaterală, uneori poate fi moştenită ca trăsătură dominantă şi, ocazional, poate să se asocieze cu pseudoedem papilar, surditate sau sindrom Klippel-Feil.

Apraxia oculomotorie congenitală

Aceasta reprezintă o tulburare a mişcărilor voluntare de lateralitate a globilor oculari cu păstrarea motilităţii reflexe. Mişcări lente de urmărire sunt posibile, dar nu şi mişcări rapide sacadate, iar pacientul clipeşte şi îşi mişcă brusc capul pentru a realiza alternarea rapidă a privirii prin reflexul "ochilor de păpuşă". Această anomalie reprezintă o trăsătură frecventă a ataxiei telangiectazice.

Creşterea anormală a extremităţii cefalice în copilărie

Măsurarea circumferinţei craniului în prima copilărie şi compararea creşterii cu tabelele standardizate oferă un ghid util în evaluarea dezvoltărilor excesive sau defectuoase. Până la vârsta de 2 ani are loc 66% din creşterea normală postnatală a circumferinţei craniului, iar până la 12 ani 90% din aceasta. După vârsta de 2 ani procesele înlocuitoare de spaţiu tind să ducă la creşterea presiunii intracraniene, în loc de creşterea în volum a extremităţii cefalice. Edemul papilar este rar întâlnit înaintea vârstei de 2 ani. Dehiscenţa suturilor craniene poate să se producă rareori după vârsta de 12 ani, moment în care fuziunea acestora este, de obicei, completă. Astfel, circumferinţa craniului la un adult cu hidrocefalie poate fi un reper de cronicitate.

În prima copilărie o creştere accelerată a circumferinţei poate indica un exces de lichid cefalorahidian (în hidrocefalie, hidranencefalie sau în chistul arahnoidian), hematoamele subdurale, ocazional fiind efectul direct al unor tumori foarte mari sau al unei creşteri difuze cerebrale anormale (megaencefalie).

Megaencefalia

Creşterea marcată a craniului în absenţa hidrocefaliei este în mod frecvent rezultatul unei megaencefalii benigne familiale, dar scleroza tuberoasă (vezi capitolul 8), neurofibromatoza (vezi capitolul 8), achondroplazia şi sindromul Sotos (a se vedea mai sus) sunt cele mai frecvente asocieri cu megaencefalia.

Megalencefalia progresivă

Această tulburare este mai rară şi sugerează o suferinţă metabolică ca boala Hurler, boala Tay-Sachs, boala Canavan (vezi capitolul 8) sau boala Alexander (în care prezenţa corpusculilor refractili din astrocite se asociază cu epilepsie, megaencefalie şi tetraplegie spastică).

Hidranencefalia

Aceasta reprezintă absenţa celei mai mari părţi a ambelor emisfere cerebrale cu existenţa unui craniu normal şi a unor meninge intacte şi normal destinse. Copilul este aparent normal la naştere şi poate chiar supravieţui pentru mai multe luni. Întârzierea în dezvoltare şi creşterea uneori excesivă a extremităţii cefalice conduc (prin ultrasonografie sau transiluminare) la descoperirea existenţei doar a diencefalului şi a unor părţi variabile din lobii occipitali şi temporali, ceea ce lipseşte din emisferele cerebrale fiind înlocuit cu lichid cefalorahidian. Răspunzătoare de apariţia acestei anomalii sunt procese distructive variabile ce apar în luna a 3-a de gestaţie sau, eventual, mai tardiv, de natură în special infecţioasă sau ischemică.

Hidrocefalia

Hidrocefalia reprezintă dilataţia ventriculilor cerebrali ce rezultă din obstrucţia drenajului, din tulburări ale absorbţiei

lichidului cefalorahidian sau, rareori, dintr-o producţie excesivă a acestuia. Dilatarea ventriculilor poate să apară şi în atrofia cerebrală, care poate fi deosebită de hidrocefalie prin absenţa creşterii presiunii intracraniene şi, de obicei, prin asocierea în copilărie a microcefaliei. În hidrocefalia comunicantă, obstrucţia circulaţiei lichidului cefalorahidian se face la nivelul cisternelor bazale sau în spaţiul cerebral subarahnoidian (ceea ce permite o "comunicare" de la nivelul ventriculilor laterali către spaţiul cerebral subarahnoidian lombar cu împiedicarea absorbţiei lichidului cefalorahidian prin vilii arahnoidieni). În hidrocefalia necomunicantă obstrucţia este la nivelul sistemului ventricular sau la nivelul orificiilor de drenaj ale ventriculului IV.

În prima copilărie, hidrocefalia comunicantă este în mod obişnuit consecinţa hemoragiei intraventriculare (frecventă la copilul prematur), hemoragiei subarahnoidiene (prin traumatism obstetrical) sau meningitei. Mai rar sunt răspunzatoare infecţiile congenitale, mai ales toxoplasmoza sau cea cu cytomegalovirus. Poate apărea ca o consecinţă a meningitei tuberculoase la nou-născut. Rareori poate fi consecinţa producerii excesive de lichid cefalorahidian cu conţinut proteic ridicat de către un papilom de plex choroid; mai frecvent, proteinorahia crescută este de cauză necunoscută. Hidrocefalia necomunicantă apare în stenoza apeductală, în obstrucţia foramenului Monro, a apeductului sau a ventriculului IV prin ventriculită sau prin procese tumorale, sau, în alte malformaţii variate ca malformaţia Chiari sau sindromul Dandy-Walker (a se vedea mai sus).

Incidenţa hidrocefaliei congenitale, excluzând spina bifida, este de aproximativ 0,4 la 1 000 de naşteri vii.

În mod normal, cantitatea lichidului cefalorahidian creşte de la 50 ml la naştere la 120–150 ml la adult; rata secreţiei active de către plexurile choroide este de 0,3–0,4 ml/min, iar granulaţiile arahnoide sunt capabile să resoarbă în mod pasiv în sinusurile venoase, sub gradient de presiune crescut, până la de 4 ori această rată de producere. Presiunea normală a lichidului cefalorahidian (în decubit) variază între 20 şi 80 mm H_2O la copil şi până la 150–200 mm H_2O (10–15 mmHg) la adult. Mici fluctuaţii au loc cu respiraţia şi pulsul. În presiunea intracraniană crescută, monitorizată intraventricular, o presiune de fond normală sau crescută este marcată de unde în platou de 70 mm Hg sau mai mult, pentru perioade de 10–20 minute,sau prin vârfuri scurte de presiune înaltă. Primele pot fi însoţite, atunci când sunt severe, de "atacuri clinice de hidrocefalie". Există posibilitatea ca presiunea să crească până la valori apropiate de tensiunea arterială, cu diminuarea fluxului sanguin cerebral, ceea ce reprezintă o situaţie potenţial fatală.

Diagnostic

În copilărie, creşterea rapidă a craniului cu destinderea fontanelelor se însoţeşte de somnolenţă, iritabilitate şi vărsături. Retracţia pleoapelor cu imposibilitatea privirii în sus (ochii în "apus de soare") şi înălţarea frunţii dau un diagnostic de inspecţie (mimat însă de anumite cazuri de hematom subdural bilateral). Craniile mari cu formă normală sau atipică sunt rareori hidrocefalice. Pot să apară strabismul, spasticitatea sau opistotonusul.

La copii mai mari, cu fontanelele închise, în cazurile acute poate să apară edem papilar, dar acesta este neobişnuit în cazurile cu instalare progresivă. Cefaleea, ataxia, incontinenţa şi spasticitatea sunt trăsăturile caracteristice, împreună cu tulburările intelectuale selective ce implică mai ales producţia verbală şi mai puţin performanţa motorie (pe scala Weschler). Performanţa motorie de fineţe ca şi puterea de concentrare sunt scăzute. Dilatarea ventriculului III poate induce defecte ale creşterii şi, rareori , tulburări endocrine. Nistagmusul şi mai ales paraliziile de nerv VI însoţesc fecvent creşterile bruşte de presiune.

Formele supraacute sau severe pot duce rapid la comă, precedată de cefalee intensă, greaţă, hipertensiune arterială, bradicardie, opistotonus, imposibilitatea privirii în sus, pupile miotice sau, mai rar, midriatice, şi respiraţie Cheyne-Stokes. Aceste "atacuri" de hidrocefalie impun drenajul ventricular de urgenţă pentru salvarea vieţii pacientului.

Ultrasonografia este necesară mai ales la nou-născuţi pentru măsurători ventriculare repetate. Radiografiile craniene pot evidenţia existenţa suturilor dehiscente la nou-născut, eroziuni ale şeii turceşti după vârsta de 9 ani, expansiunea şeii în stenoza apeductală cronică şi calcificări în toxoplasmoză sau în infecţii cu cytomegalovirus, tuberculoză cu evoluţie îndelungată sau anumite tumori. CT evidenţiază lărgirea ventriculilor (ce nu implică şi ventriculul IV în stenoza apeductală), existenţa unui chist în fosa posterioară în sindromul Dandy-Walker şi îngustarea şanţurilor cerebrale şi a fisurii interemisferice, ce contrastează cu lărgirea acestora din atrofia cerebrală. Hidrocefalia ce provoacă creşterea presiunii intracraniene poate apărea la nou-născutul cu microcefalie sau la adultul cu semne de demenţă impunând un diagnostic delicat cu atrofia cerebrală. Pentru realizarea acestei distincţii se foloseşte încă cisternografia radioizotopică. Rezonanţa magnetică nucleară demonstrează existenţa malformaţiilor asociate de trunchi cerebral. Diagnosticul prenatal precoce prin ultrasunete este posibil şi poate conduce la conduita terapeutică adecvată.

Atitudine terapeutică

Toate cazurile trebuie investigate pentru a se putea exclude o cauză tratabilă şi pentru identificarea locului obstrucţiei. La nou-născutul cu hemoragie intraventriculară, puncţiile lombare repetate pot înlătura suficient sânge şi lichid cefalorahidian astfel încât să poată fi evitată necesitatea unui alt tratament. Hidrocefalia care nu duce la creşterea rapidă a extremităţii cefalice sau la semne de hipertensiune intracraniană trebuie lăsată netratată, până când devine evident că produce o tulburare a funcţiilor motorii sau intelectuale, moment în care se pune problema efectuării şuntului. Atunci când această decizie este dificilă, o perioadă de monitorizare a presiunii intracraniene este utilă, dar rezultatele obţinute nu trebuie să capete o pondere decizională mai mare decât creşterea dimensiunilor craniului sau decât rezultatele testelor psihologice.

Şunturile şi complicaţiile lor

Hidrocefalia simptomatică care nu se datorează unor cauze corectabile necesită şuntare. Şuntul Torkildsen (de la nivelul ventriculului lateral la fosa posterioară) poate fi folosit în stenoza apeductală, dar nu este satisfăcător la copilul în creştere. Şunturile ventriculo-peritoneale sunt acum folosite în mod preferenţial faţă de şunturile ventriculoatriale în aproape toate cazurile. Ambele sunt însă supuse apariţiei de numeroase complicaţii.

1) Drenajul excesiv poate conduce la scăderea presiunii intracraniene cu consecinţe ce variază de la cefalee posturală la hemoragie subdurală secundară severă. Acesta este riscul care apare atunci când se tratează o hidrocefalie cronică la adolescenţi sau adulţi şi poate fi prevenit printr-o selecţie atentă a valvelor.

2) Blocarea sau desprinderea conduc la reapariţia brutală sau intermitentă a presiunii crescute şi implică revizuirea şuntului. Cei mai mulţi copii necesită revizuiri repetate, mai puţin cei cu şunt ventriculoperitoneal. Revizuirea "profilactică" pe măsură ce copilul creşte este recomandată doar la cei cu şunt ventriculoatrial.

3) Infecţia. Şuntul acţionează ca un loc preferenţial de fixare bacteriană şi care nu poate fi sterilizat prin tratament antibiotic. Înlăturarea acestuia şi drenajul extern trebuie deci folosite ori de câte ori meningita sau ventriculita complică hidrocefalia cu şunt. Cel mai frecvent sunt implicaţi stafilococii. Această situaţie trebuie luată in considerare atunci când apare o pirexie neexplicată, anemie sau splenomegalie. Infecţia şuntului ventriculoatrial poate duce la forme uşoare de septicemie, endocardită bacteriană subacută sau glomerulonefrită.

4) Tromboza la vârful şunturilor ventriculoatriale poate duce la microembolism pulmonar cronic, hipertensiune pulmonară şi insuficienţă cardiacă sau la tromboză de venă cavă superioară. Tromboza poate avea loc cu sau fără infecţia şuntului şi este mai probabilă atunci când procesul de creştere trage de vârful şuntului afară din atriul drept şi îl aduce înăuntrul venei cave.

Tratamentul medical al hidrocefaliei cu acetazolamidă sau isosorbid este de valoare redusă cu exceptia cazurilor la care se urmăreşte temporizarea şuntării.

Sfatul genetic

Acesta este important mai ales în cazurile asociate cu spina bifida (a se vedea mai jos) şi atunci când există malformaţii asociate care se pot datora unui defect genetic unic. Laurence consideră riscul de recurenţă al hidrocefaliei necomplicate ca fiind 1 din 40 după un băiat afectat şi de 1 din 80 după o fată afectata. După un caz de stenoză apeductală, riscul pentru un frate al unui băiat afectat este de 1 din 22 şi pentru o soră de 1 din 50.

Stenoza apeductală

Aproximativ o treime din toate hidrocefaliile din copilărie (excluzând spina bifida) rezultă din stenozarea apeductului Sylvius care, în mod normal, măsoară numai 0,2 până la 1,8 mm la naştere. Stenoza poate urma hemoragiei intraventriculare sau ependimitei ca, de exemplu, în meningita bacteriană, toxoplasmoza prenatală şi probabil după encefalita fetală sau postnatală cu virus urlian. În aceste cazuri apare glioza în jurul apeductului. Această anomalie poate fi asociată cu neurofibromatoza şi poate apărea ca o tulburare genetică X-legată caracterizată prin retard mental sever, spasticitate şi hipoplazia primului metacarp bilateral cu adducţia policelui. Este frecvent întâlnită în malformaţia Chiari suplimentar faţă de obstrucţia orificiilor de evacuare ale ventriculului IV. Ca un defect izolat în care bifurcarea sau existenţa unor treceri "oarbe" ale apeductului sunt evidenţiabile la necropsie, stenoza apeductală poate fi prezentă cu simptomatologie insidios progresivă la orice vârstă, deşi mărirea dimensiunilor craniului oferă în mod obişnuit dovada originii încă din copilăria. Trăsăturile clinice din viaţa târzie sunt ataxia mersului (fără semne de implicare cerebeloasă), incontinenţa şi demenţa cu semne piramidale uşoare ce se adaugă celorlalte semne şi simptome de presiune intracraniană crescută. Epilepsia şi hipopituitarismul sunt mai puţin frecvente. În mod caracteristic, palparea craniului şi radiografierea acestuia pun în evidenţă o fosă posterioară mică.

Alte anomalii de dezvoltare care afectează craniul şi creierul

Encefalocelul

Defectele de fuziune craniană sunt mai rare decât spina bifida (aproximativ 1 la 2 000–5 000 de naşteri). Probabil numai encefalocelul occipital nu şi cele cu alte localizări reprezintă defecte de tub neural. Un sac meningeal conţinând o cantitate variabilă de ţesut cerebral sau cerebelos proemină prin defectul cranian, de obicei fără să existe şi un defect al scalpului. Aproximativ 75% din encefalocele sunt occipitale, iar CT şi RMN precizează conţinutul acestora şi demonstrează frecvent şi existenţa unei hidrocefalii asociate. Meningocelul occipital ca şi encefalocelul de dimensiuni mici pot fi corectate timpuriu şi îndepărtarea parţială a masei de tesut cerebral herniat poate fi necesară. Encefalocelul de dimensiuni mari poate fi inoperabil. Chiar şi leziunile mici pot fi asociate cu un grad descurajant de retard mental. Leziunile de linie mediană frontală şi nazală ca şi cele orbitale sunt mai puţin frecvent asociate cu retard, dar pot pune probleme foarte mari pentru închiderea chirurgicală şi reconstrucţia facială. Leziunile transfenoidale pot fi asociate cu hipopituitarism. Sindromul Meckel (encefalocel occipital şi rinichi polichistic) se transmite autosomal recesiv. Alte encefalocele occipitale au un risc de recurenţă echivalent cu al spinei bifida. Pentru alte localizări, riscul de recurenţă este scăzut.

Microcefalia

O greutate cerebrală sau o circumferinţă craniană mai mică decât media normalului se poate datora mai multor cauze. Microcefalia este un semn fizic de malformaţie cerebrală şi nu un diagnostic. În general, poate proveni din hipoplazie sau distrucţie, dar în timpul dezvoltării prenatale timpurii, acestea două modificări sunt inseparabile. În cazurile în care circumferinţa craniului scade în mod progresiv mult sub medie, trebuie luate în consideraţie o leziune distructivă recentă ("encefaloclastică") hipoxică sau inflamatorie sau o leziune degenerativă. Cauzele prenatale şi mai timpurii duc la microcefalie la naştere cu creştere ulterioară paralelă cu media. Anomaliile cromozomiale, sindroamele malformative complexe, infecţiile sau intoxicaţiile intrauterine precum şi o varietate de defecte genetice unice pot provoca microcefalie. Ca o trăsătură izolată, în microcefalia autosomal recesivă, aceasta se asociază cu retard mental sever, dar celelalte funcţii se păstrează relativ normale. În întârziere de creştere datorată insuficienţei placentare, creşterea craniului este în general neimplicată, astfel încât la copiii cu nanism şi relativă microcefalie trebuie căutată o altă cauză.

Craniosinostoza

Fuziunea prematură a tuturor suturilor craniene este aproape întotdeauna efectul unei anomalii de creştere cerebrală şi nu cauza acesteia. Excepţiile sunt însoţite de presiune intracraniană crescută. Fuziunea prematură selectivă duce la apariţia unui craniu deformat, care în mod obişnuit nu este şi microcefalic. Cu excepţia sinostozei sagitale pure, craniosinostoza selectivă este mai frecvent întâlnită într-una din numeroasele disostoze cu determinism genetic (ca, de exemplu, sindromul Crouzon, care cuprinde şi hipoplazia liniei mediane a feţei, orbite adâncite şi proptosis). Diagnosticul precis şi sfatul genetic sunt importante. În cazurile

severe, tratamentul chirurgical în primele luni de viață poate îmbunătăți aspectul ulterior al craniului sau, dacă se dezvoltă edem papilar acest tratament poate fi impus pentru protecția nervilor optici.

Chisturile intracraniene

Chistul arahnoidian

Dezvoltarea intracraniană a chistului arahnoidian poate avea loc între emisfere, în regiunea supraselară sau în fosa posterioară, provocând simptome compresive sau presiune intracraniană crescută. Ele se întâlnesc cel mai frecvent în fosa craniană mijlocie unde se extind și unde comprimă și deplasează partea anterioară a lobului temporal și lobul frontal adiacent. Trăsăturile clinice caracteristice sunt epilepsia și, mai puțin frecvent, semnele de hipertensiune intracraniană, iar diagnosticul trebuie luat în considerare prin creșterea în dimensiune a fosei mijlocii, evidențiată la radiografia craniană. Șuntul chistoperitoneal este soluția pentru cazurile cu hipertensiune intracraniană dar, de obicei, nu ameliorează epilepsia. Originea chisturilor rămâne controversată.

Numeroase alte chisturi meningeale secundare hidrocefaliei, traumelor și meningitei provoacă o simptomatologie asemănătoare. Anomaliile ca sindromul Dandy-Walker sau encefalocelul pot provoca chisturi de dimensiuni mari. Chisturile cu dezvoltare intracerebrală ("gliale") apar, de obicei, în tulburări de dezvoltare mai complexe ca, de exemplu, în neurofibromatoză.

Alte chisturi

Porencefalia

Reprezintă un pseudochist secundar unui infarct sau unui alt proces distructiv cerebral.

Schizencefalia

Reprezintă o formă locală, simetrică, cu aspect de despicătură, de agenezie de emisfere cerebrale, asociată în mod obișnuit cu epilepsie și retard mental sever. Își are originea înainte de 8 săptămâni de gestație, când distrucția corticală, agenezia și malformațiile sunt greu de diferențiat una față de alta.

Tumorile chistice

Tumorile chistice ca, de exemplu, craniofaringiomul și astrocitomul cerebelos, deși sunt anomalii de dezvoltare, sunt discutate în capitolul 12.

Malformațiile cerebrovasculare

Malformațiile arteriovenoase și anevrismele sunt discutate în capitolul 6. La nou-născut, malformațiile arteriovenoase congenitale mari ale venei Galen se însoțesc de insuficiență cardiacă de suprasarcină. Tratamentul chirurgical este hazardat. Atunci când anastomozele vasculare fetale dintre sistemul carotidian și cel vertebral nu se dezvoltă, rezultă persistența arterelor trigeminală, acustică sau hipoglosă ce pot comprima structurile nervoase de vecinătate. Artera trigeminală, de exemplu, poate afecta nervii III, IV și VI în fosa mijlocie.

Sindromul Sturge - Weber

Acest sindrom este caracterizat de un nev facial "în pată de vin de Porto" asociat cu angiomatoza meningeală la suprafața emisferei ipsilaterale, cu convulsii focale și generalizate contralaterale și frecvent cu hemipareză și cu hemianopsie. Retardul mental este o trăsătură frecventă ca și glaucomul congenital de aceeași parte cu nevul. Angiomul este, de obicei, parietal sau occipital și apar calcificări ale cortexului subiacent care prezintă semnele caracteristice radiologice în "șină de tramvai". În principiu, toate cazurile sunt sporadice, deși moștenirea dominantă a unor nevi asemănători necomplicați au dus la credința comună falsă că sindromul Sturge-Weber este transmis genetic.

Anomaliile de dezvoltare ale coloanei vertebrale

Spina bifida este de departe cea mai frecventă anomalie vertebrală.

Sindromul Klippel - Feil

Fuzionarea a două sau mai multor vertebre existentă în acest sindrom este asociată cu un gât scurt și cu o limitare a motilității. Mișcările "în oglindă" ale mâinilor pot proveni din anomalii asociate ale măduvei, iar tetrapareza spastică secundară datorată subluxației este o complicație ocazională. Un defect de segmentare a somitelor cervicale înainte de săptămâna a 7-a de gestație pare a fi cauza. Mai multe tipuri de defecte apar în asociație cu anomalii variate. Un sindrom anume, cu anomalie Duane (a se vedea mai sus), asimetrie facială și surditate, este întâlnit numai la sexul feminin.

Agenezia de sacrum

Agenezia sacrului cu defecte reductive ale motilității membrelor inferioare (sindromul de regresie caudală) este frecvent asociat cu diabetul matern. Într-un alt sindrom, un meningocel anterior însoțește agenezia parțială de sacru. Acesta se poate prezenta ca o formațiune tumorală pelvină și uneori poate provoca denervare vezicală.

Chistul arahnoidian spinal

Acesta poate provoca dureri lombare sau compresiuni minore medulare sau radiculare, simptome care pot varia cu postura. Cele mai severe pot provoca disfuncție sfincteriană sau sexuală. Evidențierea mielografică necesită filme "întârziate" obținute la câteva ore după injectarea substanței de contrast. Rezultatele intervențiilor chirurgicale sunt variabile. Aceste chisturi trebuie deosebite de meningocelul anterior. În ultimul caz se întâlnește o anomalie a sacrului decelabilă radiologic și, frecvent, există o formațiune tumorală simptomatică în pelvis.

Spina bifida

În anii'80 și '90 a existat o creștere a frecvenței cazurilor de spina bifida chistica ce au atins vârsta adultă, consecință a progreselor chirurgicale din anii '60; efectele acestor progrese

depăşesc deocamdată puterea noastră de înţelegere. Ele atrag după sine multe probleme de îngrijire medicală.

Definiţii

Defectele tubului neural includ spina bifida şi anencefalia. Spina bifida reprezintă fuzionarea defectuoasă a arcurilor vertebrale posterioare. Aceasta poate fi limitată la o singură vertebră şi este nesemnificativă (la 5% din populaţie), sau, în spina bifida ocultă simptomatică, procesul poate fi extins şi asociat cu existenţa unui smoc de păr sau cu un hemangiom, cu un lipom intraspinal sau extraspinal, cu un con jos, cu diastematomielie, cu sinusuri dermale sau chisturi. În spina bifida chistică meningele herniază prin defect, fie fără nici un ţesut neural (ca în meningocel), fie cu rădăcini nervoase sau cu măduvă displazică (ca în meningomielocel, printr-o deschidere mai largă rahischisisul). Meningocelul este de obicei acoperit cu epiteliu, iar meningomielocelul numai în mod ocazional. Anencefalia reprezintă absenţa emisferelor cerebrale şi a învelişurilor lor, lăsând diencefalul expus la suprafaţă; este incompatibilă cu supravieţuirea, dar, ca parte a defectelor de tub neural, este de importanţă epidemiologică.

Embriogeneza şi incidenţa

Tubul neural se diferenţiază din ectodermul ce înveleşte notocordul în ziua a 18-a. Închiderea începe în ziua a 22-a şi se extinde în sus şi în jos, neuroporul caudal închizându-se în ziua a 26-a. Ţesutul neural caudal de neuropor provine din masa celulară caudală,a cărei anomalie de dezvoltare provoacă agenezia de sacru şi teratoame cam în a 28-a zi. Meningele se diferenţiază la 40–50 de zile şi închiderea arcurilor vertebrale continuă din aceste zile până la termen. Astfel, în timp ce defectele simple de fuziune pot fi iniţiate mai târziu, leziunile chistice ce provin din defectele de închidere ale tubului neural au loc înainte de ziua a 26-a. Defectele neuroporului cranial induc anencefalie, iar cele localizate puţin mai jos induc apariţia de encefalocel occipital. Cauze rare recunoscute ca producând spina bifida includ expunerea fetală la aminopterină sau (cu un risc mult mai scăzut), expunerea la anticonvulsivante ca valproatul de sodiu sau carbamazepina, anomalii cromozomiale variate, inclusiv trisomia 13 sau 18 şi, în special, sindromul Meckel, o afecţiune autosomal recesivă. Cu toate acestea, cauza primară a spinei bifida rămâne necunoscută; disfuncţia notocordului poate fi implicată aşa cum se întâmplă şi în alte anomalii vertebrale ca diastematomielia, hemivertebra şi, de asemenea, chistul neurenteric în care ţesutul endodermal (aparţinând intestinului) este găsit în chisturi paravertebrale, în canalul spinal, sau chiar expus dorsal la suprafaţă. Meningocelul anterior este probabil diferit ca patogenie.

Incidenţa spinei bifida chistica s-a modificat în ultimul secol şi, de asemenea, variază geografic. Ea este mai crescută la sexul feminin. Incidenţa pentru Marea Britanie în anii 1960–1990 a fost de aproximativ 10 ori mai mare decât cea pentru Asia de Sud-Est sau Africa, şi a variat de la 4–4,5 la 1000 de naşteri în Irlanda şi sudul Ţării Galilor la 1,5 la 1000 de naşteri în Sud-Estul Angliei. Atunci când se include şi anencefalia aceste cifre par a se dubla. Din 1991 incidenţa spinei bifida a scăzut la 0,15 la 1000. Diferenţele dintre rase variază şi tind să fie mai importante decât factorul geografic în comunităţile multirasiale.Gemenii monozigoţi sunt frecvent discordanţi în privinţa spinei bifida excluzând cauza genetică simplă, deşi riscul de recurenţă la rude este de 1 la 20, după un caz, şi de la 1 la 10 după două cazuri de spina bifida sau anencefalie. Spina bifida oculta simptomatică produce aproape acelaşi risc de recurenţă. Adulţii afectaţi au 4% risc de a avea un copil afectat.

Incidenţa în Boston, S.U.A., s-a ridicat la un vârf între1925 şi 1945 şi de atunci continuă să scadă. În Marea Britanie, incidenţa la naştere a descrescut progresiv, dar probabil nu continuu, între 1960 şi inceputul anilor '90, până la 10% din nivelul ei anterior. Avorturile terapeutice au contribuit doar într-o mică măsură la această descreştere. Aportul suplimentar de acid folic înainte de concepţie şi în primele 12 săptămâni de gestaţie scade în mod evident riscul de apariţie a defectelor de tub neural la făt şi este recomandat de Departamentul Sănătăţii, dar este aplicat doar la o mică proporţie dintre femei şi nu pare a fi răspunzător de declinul incidenţei. Dozele recomandate sunt de 5 mg/zi pentru femeile având un făt afectat anterior şi de 0,4 mg/zi la celelalte.

Diagnosticul prenatal este posibil pentru 90% din defectele grave ale tubului neural prin ultrasonografie fetală şi prin amniocenteză cu măsurarea nivelului amniotic al *alfa*-fetoproteinei şi acetilcolinesterazei. Prevenţia efectivă depinde de selecţionarea cazurilor pentru amniocenteză şi trebuie efectuată femeilor cu antecedente familiale de defect de tub neural, nivelul seric al *alfa*-fetoproteinei fiind un indicator util în sarcinile cu risc crescut.

Spina bifida chistica

În plus faţă de defectul chistic însuşi, cele mai multe cazuri au anomalii extinse de dezvoltare ale măduvei spinării şi ale creierului posterior. Meningocelul este aproape în mod invariabil asociat cu malformaţia Chiari de tip II (a se vedea mai sus). Hidrocefalia apare la aproximativ 95% din cazuri. De obicei este atribuită obstrucţiei de drenare a ventriculului IV provocată de malformaţia Chiari, dar poate apărea şi prin stenoză apeductală. Reduplicarea măduvei spinării, atât proximal cât şi distal faţă de defect, defectele de tracturi posterioare, lipoamele de filum terminale sau ale durei, siringomielia şi hidromielia sunt prezente în cele mai multe cazuri în combinaţii diferite. Defectele însele pot apărea la orice nivel, dar leziunile toracolombare şi lombosacrate sunt cele mai fecvente. Asocierea de anomalii costale, ale corpurilor vertebrale şi denervarea musculaturii paravertebrale, duce la cifoscolioză. Asocierea cu anomalii renale şi microftalmie sugerează un sindrom Meckel autosomal recesiv (vezi mai sus).

Tratamentul problemelor neonatale

Copiii născuţi cu spina bifida chistica necesită urgent o evaluare competentă. Complicaţiile majore ale meningocelului sunt paraliziile mebrelor inferioare, anestezia, incotinenţa urinară şi fecală, hidrocefalia şi hidronefroza. Evaluarea din prima zi este destinată aprecierii calităţii vieţii prin dimensiunile şi poziţia defectului, gradul de tulburări funcţionale existente deja şi gradul de hidrocefalie. Întârzierile în tratament duc la atrofia membranelor şi rădăcinilor nervoase, la deteriorarea funcţiilor membrelor inferioare şi sfincteriene şi la un risc crescut de meningită. Tratamentul meningocelului epitelizat este mai puţin urgent. O dată ce s-a efectuat închiderea chirurgicală a defectului, rata de supravieţuire creşte foarte mult, pentru cele mai multe cazuri fiind curând necesară şuntarea hidrocefaliei, declanşându-se o secvenţă de multiple intervenţii chirurgicale şi necesitând supraveghere medicală pe toată durata vieţii. Amânarea intervenţiei chirurgicale duce la complicaţii fatale, de obicei meningite, la aproximativ 90% din cazuri iar pentru restul,

epitelizarea sponată a defectului poate prelungi supraviețuirea, dar cu invalidare severă și progresivă. Situația poate necesita închiderea întârziată a leziunii și șuntarea hidrocefaliei. În practică, în ultimii 10 ani, unele dintre criteriile folosite pentru selectarea nou-născuților pentru operație au fost absența:

1) paraliziei severe cu nivel motor deasupra lui L_3;

2) cifozei sau scoliozei severe;

3) hidrocefaliei severe cu o circumferință a craniului mai mare de 39 cm la naștere sau un cortex cu o grosime mai mică de 1 cm;

4) malformațiilor cardiace asociate sau a altor defecte majore;

5) altor factori individuali majori.

În funcție de abordarea problemei, diferite unități tratează între 25 și 75% din cazuri, iar din cei tratați supraviețuiesc 70–85%.

Meningocelul necesită doar excizie simplă, dar în aproximativ 20% din cazuri se poate dezvolta hidrocefalie.

Tratamentul în copilărie și adolescență

Problemele complexe ale spinei bifida sunt tratate în copilărie și adolescență de echipe complexe ce includ pediatri, neurochirurgi, urologi, ortopezi, psihiatri, psihologi, psihoterapeuți și asistenți sociali ca și medicul familiei și asistența comunității. Echipe echivalente destinate tratării cazurilor adulte s-au format doar rareori. Dificultățile legate de aceste tulburări se întind însă pe toată durata vieții și pacienții sunt afectați de infirmități severe la vârsta adultă.

Hidrocefalia

Șunturile ventriculoperitoneale sunt folosite acum in mod obișnuit, dar în anii 1960–1970 erau folosite de regulă șunturile ventriculoatriale. Ventriculita și meningita sunt cauze potențiale de handicapuri neurologice suplimentare. Șunturile necesită readaptări frecvente în copilărie. Problematica este discutată în capitolul hidrocefaliilor (a se vedea mai sus).

Paralizia

Nivelul lezional este determinant pentru existența parezei de tip neuron motor periferic sau pentru o combinație a acesteia cu spasticitatea musculaturii datorată unei secțiuni medulare sublezionale. Aceste afectări vor determina tipul paraliziei și al deformării membrelor inferioare caracteristice pentru fiecare caz. Puțini pacienți cu leziune deasupra lui L_1 pot merge cu bare de susținere pe toată lungimea membrului inferior atașate cu o centură de mijloc sau în aparate tip pivot, cei mai mulți fiind țintuiți în scaune cu rotile. Pacienții cu leziuni intre L_2 și L_3 au o rată de reușită mai mare, dar sunt obligați la folosirea barelor de susținere de la genunchi în jos, în timp ce cei cu leziuni mai jos de S_2 nu necesită, de obicei, aparate de susținere în timpul mersului. Situația este însă dependentă în mare măsură de inteligența pacientului și de prezența sau de absența altor deformări asociate, pe lângă gravitatea paraliziei. Procedurile ortopedice sunt practicate în copilărie pentru a preveni complicații frecvente ca dislocarea articulației șoldului, hiperextensia sau deformarea în flexie a genunchilor sau o largă varietate de deformări ale piciorului care depind de localizarea lezională. Tratamentul acestor deformări trebuie să aibă un obiectiv funcțional specific, de obicei realizarea mersului sau așezatul confortabil, sau alte beneficii de ordin cosmetic. Adducția spastică a coapselor necesită uneori tenotomie corectivă pentru îmbunătățirea igienei și pentru acces vezical. În adolescență, mersul poate deveni din ce în ce mai dificil, astfel încât cei mai mulți adolescenți ajung la scaunul cu rotile.

Piederea sensibilității și escarele de decubit

Copiii trebuie avizați de timpuriu despre pericolul de a se arde fără a simți durerea, de a sta așezați timp îndelungat pe suprafețe care provoacă presiune locală, precum și acela de a neglija leziunile cutanate incipiente. Ei trebuie învățați să-și controleze punctele dorsale de presiune folosind o oglindă. O atenție deosebită trebuie acordată alegerii încălțămintei și a aparatelor de susținere. Este de așteptat ca o dată cu creșterea în vârstă complicațiile tulburărilor de sensibilitate să devină mai importante, mai ales dacă îngrijirea din partea părinților devine limitată. Sunt importante tratamentul susținut al escarelor incipiente prin evitarea presiunii, prevenirea infecțiilor și, mai târziu, dacă devine necesară, excizia chirurgicală. La adolescenți și adulți creșterea presiunii pe punctele de sprijin în decubit și scăderea standardelor de îngrijire pot agrava escarele. Se pot dezvolta artropatii Charcot. Fracturile nedureroase care apar la membrele paralizate trebuie tratate prin metodele cele mai simple: imobilizarea în gips presupune riscul apariției escarelor. Deplasarea în fractură este rar întâlnită. Aparatele de susținere deja folosite reprezintă atele eficiente, astfel încât deplasarea cu scaunul cu rotile este posibilă de la bun început.

Deformarea coloanei vertebrale

Cifoza constatată la naștere are un prognostic prost din cauza deformării persistente. Scolioza congenitală poate proveni din anomalii vertebrale, dar, mai frecvent, se instalează scolioza paralitică ce evoluează progresiv în copilărie. Metodele de susținere sunt greu de adaptat în mod eficient, mai ales atunci când există tulburări de sensibilitate. Protezele tip Milwaukee sunt eficiente, dar protezele mulate sunt mai confortabile și mai puțin restrictive. Fuziunea spinală locală tipurie se impune în curburile congenitale ale coloanei. Mai frecvent, fuziunea este practicată în adolescența timpurie, când curbarea vertebrală în progresie este o cauză obișnuită de pierdere a posibilității de deplasare. Complicațiile datorate anesteziei cutanate, deformarea articulațiilor șoldului, restricțiile respiratorii și slaba posibilitate de cooperare cu copiii retardați sunt întâlnite în mod obișnuit.

Vezica neurogenă

Cei mai mulți copii cu meningocel au vezica urinară neurogenă, ale cărei consecințe obișnuite sunt incontinența urinară, infecțiile și refluxul urinar cu dilatarea tractului urinar superior. Doar câțiva rămân cu micțiuni fiziologice. Pentru cei mai mulți dintre adulți, incontinența urinară rămâne o problemă principală. Evaluarea tipurie este destinată identificării urinatului prin supraplin și a imposibilității sfincterelor de a se relaxa în timpul contracției detrusorului, precum și controlului funcției renale. O explorare combinată de cistogramă micțională și cistometrogramă poate fi efectuată și la nou-născut. Dacă nu există reflux semnificativ sau obstrucția colului vezical, aplicarea de presiune intermitentă manuală la fiecare 2 ore va impiedica acumularea urinei reziduale și infectarea ei. Dacă apare reflux ureteral, se impune cateterizarea temporară. Tratamentul cu propantelină este

util pentru a scădea contractilitatea excesivă a detrusorului, iar cel cu efedrină este util pentru creşterea rezistenţei colului vezical. Mai rar este folosită fenoxibenzamina pentru a diminua rezistenţa *alfa*-adrenergică a colului vezical (a sfincterului vezical intern). Aceste măsuri sunt de obicei suficiente până la introducerea cateterizării intermitente, cu folosirea unei tehnici igienice, dar nu neapărat sterile. Controlul incontinenţei urinare prin folosirea acestei metode de către părinţi şi, mai târziu, ori de câte ori este posibil de către copilul însuşi reprezintă un progres major în conduita terapeutică din spina bifida şi constituie metoda de elecţie în 70% din cazuri, uneori în combinaţie cu terapia medicamentoasă. Există posibilitatea ca sondajul vezical intermitent să nu poată fi efectuat din cauza unor deformări severe, sau poate fi foarte stânjenitoare în cazurile cu atele pe toată lungimea membrului inferior. Sfincterectomia transuretrală, plicarea sfincteriană, instrumente de drenaj penian, tampoanele pentru incontinenţi şi devierea căii urinare pe cale ileală sunt acum metode de a doua alegere, dar folositoare în anumite cazuri. Devierea căii urinare a constituit cândva aproape o rutină şi mulţi adulti tineri au ileostomii *in situ*. Complicaţiile tardive ca, de exemplu, refluxul ureteral şi pierderea tonusului ileal pot necesita reimplantarea ureterelor în vezica urinară şi reintroducerea cateterizării obişnuite. Vezica nefuncţională infectată poate necesita drenaj chirurgical. Deteriorarea tardivă a funcţiei urinare poate fi provocată de hidromielie sau diastematomielii (a se vedea mai jos). Oricare ar fi metodele folosite pentru asigurarea funcţiei vezicale, sunt necesare controale repetate în scopul decelării refluxului urinar, infecţiilor urinare, disfuncţiei renale şi hipertensiunii arteriale.

Incontinenţa fecală

Tulburarea senzaţiei de defecaţie şi tonusul sfincterian scăzut contribuie împreună la provocarea constipaţiei şi incontinenţei prin supraplin. Toaleta regulată, laxativele, învăţarea unor tehnici de contracţie activă a musculaturii abdominale, evacuarea manuală şi clismele regulate fac parte din tratament. Cei mai mulţi pacienţi capătă o continenţă acceptabilă, exceptând episoadele de diaree intercurentă, dar puţini reuşesc aceasta fără măsuri active de control.

Inteligenţa şi educaţia

Numeroase cazuri de meningocel care nu necesită şuntare au un coeficient de inteligenţă cu aproximativ 10 puncte sub valoarea de control. Cei care necesită şuntare au valori cu aproximativ 30 de puncte sub nivel. Ca şi la ceilalţi copii cu hidrocefalie, nivelul de pe scala de performanţă WISC (Wechsler) este mai scăzut decât cel de pe scala verbală. Percepţia vizuală, conştientizarea propriei imagini corporale şi posibilitatea de înţelegere sunt frecvent diminuate. Dexteritatea manuală, în special cea pentru scris, poate fi afectată atât prin anomalii spinale uşoare cât şi prin hidrocefalie. Educaţia copiilor cu spina bifida este în general preluată cu succes de către şcoli speciale pentru cei cu handicap fizic, ei reprezentând categoria de diagnostic cea mai numeroasă. Reintegrarea socială reprezintă însă un obstacol major pentru cei ce părăsesc şcoala. Cursurile intensive pentru obţinerea independenţei domestice şi sociale pentru adolescenţi organizate de către Asociaţia pentru Spina Bifida şi Hidrocefalie reprezintă o piatră de temelie importantă. Măsurile active în scopul oferirii de facilităţi cores-punzătoare, transport şi locuri de muncă, sunt vitale dacă adevărata independenţă poate deveni posibilă.

Spina bifida oculta (disrafismul spinal)

Spina bifida oculta simptomatică nu apare aproape niciodată fără anumite semne exterioare, o arie de atrofie cutanată, un smoc de păr, un hemangiom, un por sau orificiu vizibil sau un lipom subcutanat suprapus leziunii. Regiunile cervicale şi lombare sunt localizările cele mai obişnuite. Porul poate oferi o poartă de acces pentru bacterii, ceea ce provoacă meningite recurente, astfel încât el trebuie să fie excizat. Altfel, cele mai multe leziuni sunt asiptomatice. Unii copii dezvoltă pes cavus şi tulburări de creştere a piciorului sau a membrului inferior, de obicei asimetrice, cu sau fără tulburări de sensibilitate şi scăderea de forţă musculară, cu respectarea teritoriului radicular de distribuţie şi cu pierderea reflexelor osteotendinoase corespunzătoare. Unii bolnavi au vezică neurogenă. Aceste semne sunt neobişnuite la nastere, dar pot să apară la orice vârstă, problemele vezicale maifestându-se uneori târziu, în viaţa adultă. Deformarea piciorului prin dismorfism spinal poate fi confundată cu cea din piciorul strâmb familial, pes cavus familial, din neuropatia senzori-motorie ereditară, din ataxia ereditară sau din leziuni compresive medulare. RMN poate evidenţia un lipom intradural, un pinten osos sau cartilaginos care fixează o măduvă despicată (diastematomielie), sau zone translucide reprezentând benzi fibroase de fixare între măduvă şi dură, rădăcini nervoase anormal de angulate, un filum terminal lat, sau, mai rar, un con jos plasat (sub L_3). Nivelul normal al conului terminal la adult, între $T_{12} - L_3$ (aproape întotdeauna la $L_1 - L_2$), este atins în mod obişnuit la vârsta de 5 luni, nivelul mediu la 30 săptămâni de gestaţie fiind la L_3 şi la termen la L_2. Astfel, concepţia potrivit căreia ancorarea conului poate provoca tracţiune crescută asupra măduvei în copilărie este puţin veridică. Indicaţiile pentru explorare imagistică şi chirurgie sunt controversate, dar toate cazurile cu tulburări sfincteriene necesită RMN, aşa cum merită şi toate cele cu pinten osos vizibil la radiografii spinale şi toate cazurile cu deformări progresive sau scădere de forţă musculară la ambele membre inferioare. Chirurgia este adresată îndepărtări pintenilor fibroşi şi osoşi, a chisturilor dermoide şi a lipoamelor compresive atunci când este posibil, precum şi secţionării benzilor fibroase anormale şi frecvent şi a filumului terminal. Este în general acceptat că metodele chirurgicale sunt folositoare pentru prevenirea deteriorărilor neurologice ulterioare şi rareori pentru îmbunătăţirea evidentă a stării prezente.

Lipomeningocelul

Lipomeningocelul este aşezat la limita dintre spina bifida chistica şi spina bifida oculta. Meningocelul mic este găsit la CT şi RMN ca fiind adiacent lipomului care se extinde dintr-o masă vizibilă, frecvent asimptomatică, subcutanată, care pătrunde în despicătura suprafeţei dorsale a măduvei spinării prin defectul durei. Măduva poate fi comprimată de o bandă fibroasă exact deasupra lipomului şi tratamentul chirurgical este de obicei necesar.

Paraliziile cerebrale

Termenul de "paralizie cerebrală" descrie situaţia generală în care o leziune neprogresivă ce apare în creierul în dezvoltare, înaintea, în timpul sau după naştere, lasă copilul cu un handicap predominant motor. Este un concept nesatisfăcător în etapele timpurii în care accentul se pune pe îngrijirea copilului bolnav şi

când se consideră că există la dispoziție ani de evaluare a naturii și gradului de handicap. Este mai util ca diagnostic retrospectiv când se impune ca posibilitate de diferențiere de alte tulburări motorii, progresive sau dobândite. Deficitul motor este foarte variabil ca distribuție, natură și grad, iar relația dintre etiologie și patologie este departe de a fi consistentă. Clasificarea simplă din tabelul 18.4 este adecvată celor mai multe scopuri, dar formele mixte sunt frecvente.

Tabelul 18.4. **Clasificarea paraliziilor cerbrale**

Spastică	Hemiplegia
	Hemiplegia bilaterală (tetraplegia)
	Diplegia
Diskinetică	Atetoza
	Distonia
Ataxică	Ataxia pură
	Diplegia spastică - ataxică
Mixtă	

Prevalența specifică pe grupe de vârstă variază între 1,3 și 5 la 1000 în diferite comunități și diferența reprezintă standarde diferite de îngrijire a nou-născuților pentru prevenirea deceselor și a handicapului. În cele mai multe țări dezvoltate, prevalența este de aproximativ 2,0 la 1000 de nou-născuți vii, confirmată la vârsta școlară.

Etiologie și patologie

Leziunile cerebrale prenatale cu cât au loc mai devreme cu atât este mai probabil să fie însoțite de o dezvoltare aberantă care să conducă la apariția unei malformații. Hidranencefalia reprezintă exemplul extrem. Infarctul cerebral prenatal a fost asociat cu moartea unui făt gemelar, cu hipotensiunea maternă, cu hipoxia, cu trauma sau intoxicația, dar, frecvent, rămâne fără explicație. Atunci când cauza nu este clară, cel mai bun lucru care poate fi făcut este să fie listați statistic toți factorii de risc asociați ca: multiparitatea, sarcina gemelară, toxemia, creșterea fetală redusă, ca și nivelul scăzut de sănătate maternă și de supraveghere prenatală și să se aleagă cel/cei mai posibil/i dintre ei.

Copii născuți înainte de termen au fost întotdeauna vulnerabili. Datorită îngrijirilor neonatale moderne ei pot supraviețui după 24 săptămâni de gestație și cântărind nu mai mult de 500g. Ischemia și hemoragia cerebrală, hipoxia consecutivă suferinței respiratorii, acidoza, hipotermia, hipoglicemia datorată imaturității hepatice, imposibilitatea autoreglării debitului sanguin cerebral în corelație cu tensiunea arterială, la care se adaugă traumatismele, chiar ușoare, reprezintă unii din factorii care predispun la leziuni cerebrale la copiii născuți înainte de termen. Terapia intensivă neonatală a redus atât mortalitatea cât și rata de apariție a paraliziei cerebrale la copiii sub 2 000g la naștere, dar dintre cei sub 1 000 g cei mai mulți supraviețuiesc atât cu cât și fără paralizie cerebrală.

La copiii prematuri, necroza ischemică a substanței albe (leucomalacia periventriculară) și hemoragia provenind din matricea germinativă sunt principalele modificări anatomo-patologice. Matricea germinativă reprezintă centrii locali subependimari ai multiplicării neuronale, a căror funcție încetează și degenerează la 24–35 săptămâni de gestatie. Înainte de 20 de săptămâni, o multiplicare neuronală activă se extinde prin tot țesutul subependimar. Ultrasonografia arată că aproximativ jumătate dintre copiii cu greutate la naștere sub 1500 g dezvoltă hemoragii matriceale în primele ore după naștere. Corelarea cu paralizia cerebrală depinde de extensia ei și de asocierea cu leucomalacia.

În oricare stadiu al gestației, asfixia la naștere (datorată nașterilor precipitate, prelungite sau dificile, hemoragiilor antepartum etc.),traumatismele obstreticale care afectează venele subdurale sau sinusurile durale, meningita neonatală, incompatibilitatea de factor Rhesus ce provoacă icter nuclear prelungit sau hipoglicemia sunt cauze bine stabilite de paralizie cerebrală. Sângerarea subdurală este principala modificare anatomopatologică la copiii lezați care supraviețuiesc nașterilor traumatice și la cei cu leziuni neaccidentale tardive. Sângerarea subarahnoidiană și intraventriculară pot duce la hidrocefalie.

Hipoxia perinatală și ischemia pot produce leziuni ale substanței albe atât la copiii născuți la termen cât și la cei prematuri, dar infarctul cortical este întâlnit și la copiii la termen, dar cu asfixie la naștere. Sunt caracteristice atât necroza corticală laminară, mai evidentă în adâncimea sulcusurilor, cât și necroza talamusului, hipocampului, trunchiului cerebral și a cerebelului. Durata asfixiei neonatale (cu apneea, bradicardia și acidoza ce o însoțesc) se corelează destul de bine cu paralizia cerebrală consecutivă, deși starea fătului cu puțin timp înainte de travaliu și în etapa incipientă a acestuia aduce o contribuție importantă, dar rareori identificabilă. Cu un scor Apgar de 3 sau mai mic de 3, pentru 5 minute proporția celor cu paralizie cerebrală consecutivă este de 1 %, pentru 15 minute este de 9 % și apoi rata crește progresiv. Convulsiile neonatale prelungite sunt un alt factor de prognostic ingrijorător. Episoadele de hipoxie por fi răspunzătoare de infarcte în zonele arteriale de graniță. La supraviețuitorii pe termen lung, degenerescența chistică este combinată cu micropoligiria, iar în ganglionii bazali pierderea neuronală și glioza sunt combinate cu fibre mielinice aberante (status marmoratus). Identificarea intrapartum a asfixiei prin monitorizarea gazelor sanguine fetale și a *p*H-ului prin spectroscopie în infraroșu (și, probabil, în viitorul apropiat prin spectroscopie cu rezonanță magnetică) a devenit mai demnă de încredere. Evidențierea precoce a suferinței se poate face prin ecografie și RMN. Deși sunt valoroase în terapia intensivă precum și în formularea protocoalelor de îngrijire în unitățile de neuropatologie, aceste tehnici trebuie folosite evitându-se totuși formularea unui prognostic care să domine așteptările părinților referitoare la copilul lor. Ele nu sunt infailibile și, în orice caz, handicapul fiecărui copil, capacitățile și personalitatea lui sunt cel mai bine evaluate pe parcursul unei îngrijiri prelungite și competente nedominate de scepticism.

Cauzele postnatale importante de paralizie cerebrală sunt encefalita, meningita, traumtismele (mai ales cele neaccidentale) și hipoxia sau tulburarea de perfuzie cerebrală din statusul epileptic sau din timpul intervențiilor chirurgicale majore, mai ales cele pentru defecte cardiace congenitale severe.

Diagnostic

Efectele unei agresiuni în timpul procesului de dezvoltare cerebrală pot să devină evidente numai după ce sistemul neuronal lezat devine funcțional. Mai mult decât atât, în cazul în care leziunea apare suficient de devreme, plasticitatea dezvoltării timpurii a creierului permite ca anumite funcții să fie preluate de grupuri neuronale alternative. De aici rezultă că diagnosticul precoce al severității paraliziei cerebrale trebuie să fie întotdeauna precaut. După un episod major de hipoxie, traumatism sau de infecție ce a provocat hipotonie severă, lipsă de reacție sau comă, gradul de paralizie cerebrală va deveni evident în timpul unei

perioade de urmărire necesare pentru evaluare şi terapie de susţinere. Orice episod de tulburare mentală, de limbaj, vizuală, auditivă sau de funcţie senzorială va fi evaluat astfel încât un diagnostic clar al handicapului să poată fi făcut în momentul intrării la şcoală. Copiii care au fost supuşi unui factor de risc trebuie evaluaţi într-un mod regulat chiar dacă nu prezintă un handicap iniţial evident. O tulburare prenatală nerecunoscută poate fi evidentă la naştere, dacă copilul este microcefalic sau dacă are o tulburare de tonus sau de mişcare. În multe cazuri, întârzierea în dezvoltarea motorie, apariţia timpurie a unor "stângăcii" sau apariţia unor mişcări involuntare sau a unor tulburări de echilibru pot fi primele manifestări. Un istoric detaliat al achiziţiei şi al pierderii abilităţii motorii permite o distincţie clară între paralizia cerebrală şi boli progresive ca ataxia Friedreich sau parapareza spastică ereditară. Mişcările atetozice sau distonice apar întotdeauna în primii ani de viaţă pe fondul unei hipotonii sau al unor deficite motorii prelabile; pierderea îndemânării motorii achiziţionate anterior necesită investigaţii pentru cauze alternative. Dezvoltarea redusă a membrelor afectate este un indiciu util pentru debutul precoce al hemiparezei ce devine evidentă mai târziu în viaţă. Măsurători seriate ale craniului pot evidenţia hidrocefalia ca o cauză potenţial tratabilă de paralizie cerebrală.

Baraitser (1982) a revizuit riscul genetic la rude în paralizia cerebrală. Pentru cazurile cu cauză evidentă sau cu semne asimetrice, riscul este de 1 – 2%, iar pentru cauzele neexplicate de diplegie spastică, atetoză sau ataxie este de aproximativ 10%.

Diplegia spastică

În 1861, William Little a descris asocierea dintre hipertonia spastică a membrelor cu naşterile premature sau anormale. Membrele inferioare sunt mai sever afectate decât cele superioare, fiind în adducţie spastică şi extensie. Există o fază iniţială hipotonică urmată de distonie înainte ca spasticitatea să devină evidentă. Copiii dezvoltă "forfecarea" membrelor inferioare în susţinere verticală, iar mai târziu mersul este laborios şi "ţopăit" cu plantiflexie severă şi adducţie. Creşterea piciorului poate să fie limitată. Dizartria spastică este frecventă, adeseori cu salivare abundentă. Membrele superioare, deşi mai puţin atinse, sunt cel puţin cu hiperreflectivitate şi scădere a dexterităţii. Sensibilitatea şi inteligenţa sunt de obicei destul de bine păstrate. Strabismul convergent este foarte frecvent şi necesită corecţie chirurgicală. Aproximativ un sfert din cazuri prezintă crize majore.

Există o strânsă corelaţie cu gestaţia de scurtă durată şi cu leucomalacia periventriculară. Incidenţa diplegiei spastice a scăzut simţitor între 1950 şi 1970 o dată cu îmbunătăţirea îngrijirii copiilor prematuri, dar a crescut recent, probabil, o dată cu supravieţuirea unor copii şi mai mici. Cazurile născute la termen fără nici o cauză evidentă necesită investigaţii, unele dintre ele fiind probabil de origine genetică.

Hemiplegia spastică

Aceasta reprezintă forma cea mai fecventă de paralizie cerebrală. Incidenţa nu a suferit modificări în ultimii ani. Din motive necunoscute, în aproximativ 55% din cazuri sunt afectate membrele de partea dreaptă. Aproape întotdeauna leziunea implică şi cortexul, astfel încât epilepsia şi tulburările de învăţare sunt frecvente. Aproximativ 40% din cazuri prezintă retard mental. Severitatea disabilităţii depinde nu numai de gradul de paralizie, ci şi de tulburarea asociată de sensibilitate corticală care poate să meargă până la completa ignorare a hemicorpului afectat. Hemianopsia este un handicap suplimentar frecvent. Dominanţa cerebrală pentru limbaj şi pentru mâna folosită preferenţial se poate dezvolta în emisfera opusă dacă leziunea apare suficient de devreme, dar cazurile nefericite, cu debut încă de la naştere, prezintă frecvent leziuni bilaterale care, deşi asimetrice, împiedică acest lucru. Întârzierea dobândirii limbajului şi retardul global sunt mai frecvente decât afazia bine delimitată dacă instalarea se face înaintea vârstei de 2 ani.

Între o treime şi jumătate din cazuri sunt prenatale, iar aproximativ 40% au origine perinatală. Frecvent, creşterea fetală întârziată şi asfixia perinatală sunt factori asociaţi. Asimetria posturală şi modul de folosire al mâinilor pot să nu fie observate până la 3–12 luni de viaţă. Acesta reprezintă modelul cel mai frecvent de paralizie cerebrală ce se dezvoltă după naştere, ca urmare a meningitei, encefalitei, stărilor febrile prelungite şi a altor stări convulsivante, a traumatismelor, migrenelor, anemiei cu celule "în seceră", a bolilor congenitale cardiace, bolii moya-moya şi a altor tulburări vasculare. Atunci când leziunea nu este urmarea unei ocluzii arteriale simple, incidenţa epilepsiei ulterioare este foarte mare. Hemiplegia postnatală precoce se însoţeşte de un element distonic care provoacă tulburări tot mai marcate în adolescenţă şi multe cazuri justifică intervenţia chirurgicală stereotaxică pentru a-l ameliora.

Hemiplegia bilaterală şi tetraplegia

Leziunile emisferice bilaterale fac ca aceasta să reprezinte cea mai severă dintre toate paraliziile cerebrale. Retardul mental este invariabil şi de obicei sever, epilepsia este foarte frecventă şi implicarea bulbară severă provoacă dificultăţi în alimentare. Spasticitatea bilaterală, mai severă la membrele superioare, cecitatea consecutivă atrofiei optice sau lezării corticale şi strabismul sunt în mod obişnuit trăsăturile caracteristice. Atunci când originea este perinatală, microcefalia este de obicei evidentă încă de la naştere, dar uneori există hidrocefalie (în infecţii prenatale) sau hidranencefalie. Asfixiile perinatale cele mai severe sau dezastrele anesteziei duc frecvent la astfel de cazuri. Pentru cazurile fără explicaţie, tulburările metabolice sau boala Alpers (o degenerare corticală genetică) trebuie luate în considerare; dacă nu este decelată nici o cauză metabolică şi dacă prin urmărire regulată deteriorarea progresivă este confirmată, biopsia cerebrală îşi poate găsi justificare pentru a permite sfatul genetic. Rata mortalităţii este crescută la copiii cu tetraplegii severe şi, la intrarea în şcoală, ei reprezintă numai 5% din totalul paraliziilor cerebrale.

Paraliziile cerebrale diskinetice

Atetoza

Icterul nuclear prelungit şi asfixia perinatală sunt principalele cauze ale acestei forme de paralizie cerebrală (a se vedea mai sus). Pentru prima situaţie, tulburări ale privirii în sus şi surditatea sunt alte trăsături caracteristice. În mod obişnuit, copilul este iniţial hipotonic, iritabil şi, ulterior, letargic. După câteva luni apar mişcări de împingere a limbii care fac ca hrănirea să devină foarte dificilă, dar mişcările coreice şi ulterior mişcările lente, atetozice, ale membrelor şi trunchiului pot să nu devină evidente decât în anul al doilea sau al treilea de viaţă, uneori chiar mai târziu. Dezvoltarea motorie este mult întârziată. Inteligenţa poate fi normală, dar vorbirea este extrem de dizartrică cu aceleaşi caracteristice de "spasm mobil" ca şi la membre. Salivarea

excesivă şi disfagia sunt neplăcute. Convulsiile sunt neobişnuite. Dintre toate paraliziile cerebrale aceasta poate fi cel mai uşor confundată cu un retard mental. Icterul prelungit ce provine din incompatibilitate de Rh, cândva foarte frecvent, este acum foarte rar în ţările dezvoltate. Cu toate acestea, icterul neonatal sever poate fi încă întâlnit în incopatibilitatea ABO, în sindromul Crigler - Najjar, sau în deficienţa de glucoză 6-fosfat-dehidrogenază şi necesită fototerapie sau exsanguinotransfuzie pentru a preveni icterul nuclear prelungit.

Distonia

O fază distonică intervine frecvent între stadiile hipotonic şi spastic ale paraliziei cerebrale diplegice. Rareori distonia sau rigiditatea rămân trăsături dominante, adesea cu un element de tremor sau mioclonus. Aceste cazuri trebuie investigate cu atenţie pentru depistarea bolilor metabolice genetice.

Paralizia „cerebrală" ataxică

Deşi hipoglicemia şi hipotiroidismul pot afecta în perioada neonatală în mod predominant cerebelul, paralizia „cerebrală" ataxică este de obicei rezultatul unor malformaţii cerebeloase apărute timpuriu în timpul dezvoltării embrionare (a se vedea mai sus). Ele sunt frecvent de origine genetică. Hipotonia la un nou-născut alert precede cu mult timp tremorul identificabil şi poate fi greşit interpretată ca o boală neuromusculară, dar asocierea cu un retard mental este foarte frecventă. Sindromul de dezechilibru este o formă separată, adeseori, dacă nu întotdeauna, de origine genetică (autosomal recesivă) în care hipotonia precoce şi dificultăţile de hrănire sunt urmate de o foarte târzie dezvoltare a echilibrului în ortostatism (la 7–9 ani). Pacienţii au reflexe de redresare slabe, ei tinzând să cadă ca un "buştean".

Diplegia spastică ataxică

Această asociere frecventă este uneori înrudită cu diplegia spastică. Frecvent este asociată cu hidrocefalia de care poate fi răspunzătoare hemoragia intraventriculară la copilul prematur, dar care în unele cazuri poate rezulta şi dintr-o malformaţie cerebeloasă. Dilatarea ventriculilor poate contribui în sine, în mare măsură, atât la spasticitate cât şi la ataxie. Semne foarte asemănătoare apar într-un număr mare de boli genetice, şi în cazurile fără explicaţie este importantă observarea unor tulburări progresive.

Alte tipuri

Monoplegiile reprezintă mai puţin leziuni localizate cât mai ales hemipareze incomplet identificate. Triparezele sunt frecvente, adeseori ele reprezentând combinaţii între hemipareze şi monopareze. Combinaţiile dintre semnele spastice şi dischinetice sunt foarte frecvente. "Paralizia cerebrală hipotonică" este, de obicei, faza timpurie a formelor diplegice sau, mai ales, atetozice sau ataxice. Copiii cu hipotonie musculară persistentă, cu dovezi de disfuncţie cerebrală, pot avea o anomalie cromozomială, sindrom Prader-Willi (a se vedea mai sus), sau alt sindrom malformativ complex ca, de exemplu, sindromul Smith-Lemli-Opitz (a se vedea mai sus). Copiii cu hipotonie congenitală severă de orice cauză sunt predispuşi la asfixie perinatală. Paralizia cerebrală hipotonică nu este un diagnostic acceptabil prin el însuşi.

Tratamentul paraliziilor cerebrale

O apreciere corectă a îndemânării individuale a copilului şi a handicapului acestuia sunt imposibile până la vârsta de cel puţin 5–10 ani. În acest răstimp, unele aspecte ale handicapului pot fi mult modificate prin tratament activ. Astfel, copilul cu "risc" este tratat mai înainte ca diagnosticul să fie exact şi complet. Tratamentul este complex şi necesită evaluare din partea unor largi categorii de medici şi terapeuţi, precum şi o intervenţie activă a unora dintre ei. Scopurile acestuia sunt:

1) identificarea şi tratarea handicapului şi a complicaţiilor asociate;
2) prevenirea unui handicap secundar de "deprivare";
3) educarea şi sprijinirea familiei în îngrijirea copilului;
4) îndepărtarea obstacolelor din calea dezvoltării copilului, a educării şi promovării independenţei sale.

Handicapurile asociate tratabile includ strabismul, viciile de refracţie, surditatea, contracturile şi deformările corporale şi epilepsia. Surditatea este frecventă mai ales la copiii cu greutate scăzută la naştere şi după icter nuclear prelungit. Salivarea excesivă poate fi ameliorată prin folosirea de scopolamină cu administrare transdermală, prin terapie comportamentală, sau în cazuri extreme, prin intervenţii chirurgicale asupra glandelor sau ductelor salivare. Dificultăţile în hrănire fac necesare evaluarea expertă şi sfat cu hrănirea pe cale nazogastrică sau uneori prin gastrostomă. Dislocarea congenitală sau secundară a şoldului este frecvent neglijată la copiii cu spasticitate marcată, putându-se dezvolta deformări ale acestuia şi scolioză. Pot apărea multe alte deformări sau contracturi, cazuri în care chirurgia ortopedică poate contribui la corectarea deformărilor şi la îmbunătăţirea funcţionalităţii prin tenotomii, transplant de tendon sau artrodeze. Folosirea baclofenului şi a dantrolenului în spasticitatea severă pot fi de ajutor. Rolul rizotomiei posterioare pentru acelaşi scop necesită evaluări relative la viitorul bolnavului.

Pierderea acestor posibilităţi favorabile poate împiedica dezvoltarea normală a funcţiilor din partea de creier neafectată de leziunea iniţială. Exemplele includ aici posibilitatea de a pierde discriminare tactilă la mâna paretică nefolosită, probleme de percepţie vizuală la copilul care nu a adoptat poziţia verticală cu posibilitatea de a explora spaţiul înconjurător, tulburări de dezvoltare a limbajului la copilul cu surditate sau, mai controversat, la copilul cu dizartrie marcată. Mare parte din terapie este adresată cuprinderii acestor probleme şi, în acelaşi timp, de a dezvolta cele mai bune funcţii reziduale ale copilului pentru a-i putea favoriza în viitor îndemânarea.

Contactul regulat cu terapeuţi pricepuţi oferă părinţilor o sursă de sfaturi precum şi şansa de a învăţa tehnicile hrănitului, mânuirii şi comunicării cu copilul la domiciliu. Lipsa dovezilor convigătoare statistic despre eficacitatea tehnicilor de terapie fizică, marea varietate de "metode" disponibile şi justificările foarte teoretice sunt descurajante pentru părinţi. Este recunoscut faptul că manipularea îndemânatică poate atenua anumite reflexe nedorite, că întinderea muşchilor duce la creşterea volumului acestora şi împiedică instalarea spasticităţii, că mişcările pasive repetate pot fi urmate de unele mişcări active, că poziţia şezând poate preveni dezvoltarea unor poziţii distonice şi poate oferi o bază solidă pentru efectuarea anumitor activităţi şi că exersări ghidate îmbunătăţesc performanţa, iar echipamentul specializat bine ales poate oferi posibilitatea unor noi activităţi şi dobândirea independenţei. Două dintre cele mai importante instrumente care pot fi de folos sunt tipul adecvat de cărucior şi un echipament

special care să permită copilului cu handicap sever dar inteligent să folosească maşina de scris, tabelul cu simboluri, comunicarea electronică, sistemele de control al mediului, ajutându-se de orice posibilitate de mişcare controlată (a mâinii, piciorului, capului). Multe aspecte ale tratamentului, incluzând terapia vorbirii şi educaţia pot fi realizate în şcoli care practică "educaţia conductivă". Ingram (1964) a găsit acum 30 de ani că dintre cazurile de paralizie cerebrală cu supravieţuire, care au părăsit şcoala, 35% dintre băieţi şi 12 % dintre fete erau angajaţi şi 48, respectiv 61% erau neangajaţi. Astăzi, rezultatele sunt probabil mai bune.

Tulburări diverse de dezvoltare

Apraxia congenitală şi copilul neîndemânatic

Neindemânarea deranjantă poate afecta 2–5% din populaţie, mai mult băieţi decât fete, şi pentru câţiva dintre aceştia ea este profund invalidantă. Problema scapă de obicei neobservată la întâlnirea socială sau la examinarea neurologică de rutină, dar este evidentă la şcoală sau pe terenul de sport. Apraxia sau agnozia pot fi decelate în anumite cazuri. Neîndemânarea este datorată uneori unei "paralizii cerebrale minime" cu unii dintre aceiaşi factori epidemiologici de risc dar cu semne neurologice minore; alteori, numeroase sindroame de disconecţie, defecte senzoriale corticale specifice, tulburări de dominanţă cerebrală şi înregistrarea defectuoasă a noilor achiziţii pentru modele senzorimotorii pot juca un rol de la caz la caz. Uneori, defectul este genetic. În plus faţă de defectul primar de dezvoltare tardivă a unor îndemânări motorii de fineţe (hrănirea, îmbrăcatul, legarea şireturilor, încheiatul nasturilor, scrisul, jucatul cu mingea) există frecvent şi simptome emoţionale secundare. Analiza detaliată neuropsihologică poarte fi necesară pentru identificarea naturii defectului în cazurile severe, dar in marea majoritate se recurge la soluţii mai simple. Terapia constă dintr-o îmbinare judicioasă de practici intensive, diversificarea activităţii atunci când copilul este mai competent şi explicarea detaliată a naturii problemei copilului, părinţilor şi profesorilor

Tulburările de vorbire în dezvoltare

Aproximativ 5% dintre copii sunt neinteligibili pentru străini atunci când încep şcoala şi 1% au o întârziere serioasă de dezvoltare a limbajului. Retardul mental şi surditatea sunt motivele cele mai serioase, împreună cu paralizia cerebrală, palatoschisis şi autismul. Mulţi au defecte de articulare minore sau imaturitate, ambele cu prognostic bun. Există însă un grup mic (aproximativ 0,8 la 1000) care au dizartrie severă sau întârziere de limbaj specifică.

Paralizia pseudobulbară

Paralizia pseudobulbară este o tulburare localizată, bilaterală a neuronului motor central, caracterizată prin disfagie, hipersalivaţie, paralizie de văl palatin şi reflex mentonier viu.

Dispraxia de articulare

Dispraxia de articulare este indicată de scăderea motilităţii voluntare a buzelor şi limbii în timpul vorbirii cu păstrarea unor reflexe ca, de exemplu, acela de a-şi linge cu dexteritate buzele de resturi alimentare.

Tulburările de limbaj specifice

Tulburările de limbaj specifice pot fi identificate ca fiind predominant expresive sau predominant receptive ("surditate verbală"), dar frecvent ele sunt complexe. Sunt cu mult mai frecvente la băieţi şi uneori sunt profund handicapante, împiedicând toate aspectele educaţiei şi contactului social. Prognosticul pentru dezvoltarea unui limbaj inteligibil este rezervat, dar antrenamentul intensiv poate crea un sistem de comunicare nonverbal. Terapia limbajului este îmbunătăţită de folosirea tabelelor de simboluri Bliss (Blissymbolics), sistemul de comunicare prin semne şi de folosirea mijloacelor electronice de comunicare. Câţiva copii cu tulburări specifice de limbaj au şi anomalii cromozomiale.

Bibliografie

Aicardi, J. (1992). *Diseases of the nervous system in childhood.* Mac Keith Press, London.

Bannister, C.M. and Tew, B. (ed.) (1991). *Current concepts in spina bifida and hydrocephalus.* Mac Keith Press, London.

Baraitser, M. (1982). *The genetics of neurological disorders.* Oxford University Press.

Baraitser, M. and Winter, R.M. (1992). *London Neurogenetics Database (and Supplement).* Oxford University Press.

Borzyskowski, M. and Mundy, A.R. (1990). *Neuropathic bladder in childhood.* Mac Keith Press, London.

Brett, E.M. (ed.) (1991). *Paediatric neurology,* (2nd ed.). Churchill Livingstone, Edinburgh.

Briggs, G, Bodenorter, T. W. Freeman, R.K. and Yaffe, S.J. (1983). *Drugs in pregnancy and lactation.* Williams and Wilkins, Baltimore.

Brocklehurst, G. (1976). *Spina bifida for the clinician.* Spastic International Medical Publications, Heinemann, London.

Clarke, A.M., Clarke, A.D.B. and Berg, J.M. (ed.) (1985). *Mental deficiency: the changing outlook*; (4th edn.). Methuen, London.

Emery, A.E.H. and Rimoin, D.L. (1990). *Principles and practice of medical genetics*, (2nd ed.). Churchilll Livingstone, Edinburgh.

Gordon, N. and McKinlay, I. (1980). *Helping clumpsy children.* Churchilll Livingstone, Edinburgh.

Ingram, T.T.S. (1964). *Paediatric aspects of cerebral palsy.* Churchilll Livingstone, Edinburgh.

Larroche, J-C. (1984). *Malformations of the nervous system; and Perinatal brain damage.* În: *Greenfield's neuropathology* (ed. J. Hume Adams, J.A.N. Corsellis and L.W. Duchen), pp. 385-450, and 451-489. Arnold, London.

Levene, M.I. Lilford, R.J., Bennett, M.J. and Punt, J. (1994). *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery.* (2nd edn.). Churchilll Livingstone, Edinburgh.

McCarthy, G.T. (ed) (1984). *The physically handicapped child: an interdisciplinary approach to management.* Faber and Faber, London.

McKusick, V.A.,, Francomano, C.A. and Antonarakis, S.E. (1992). *Mendelian inheritance in man.* (10th edn). Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Menkes, J.H. (1990). *Textbook of child neurology,* (4th edn). Lea and Febiger, Philadelphia.

Moser, H.W. and Wolf, P.E. (1971). *The nosology of mental retardation.* În: *Birth defects: original article series* VII, no. 1, 117-134.

Pape, K.E. and Wigglesworth, J.S. (1979). *Haemorrhage, ischaemia and the perinatal brain.* Spastics International Medical Publications, Heinemann, London.

Samilson, R.L. (ed.) (1975). *Orthopaedic aspects of cerebral palsy.* Spastics International Medical Publications, Heinemann, London.

Smith, D.W. (1988). *Recognisable patterns of human malformation.* (4th edn). Saunders, Philadelphia.

Stanley, F. and Alberman, E. (ed.) (1984). *The epidemiology of the cerebral palsies.* Spastics International Medical Publications, Heinemann, Blackwell, Oxford.

Thomas, A.P., Bax, M.C.O. and Smyth, D.P.L. (1989). *The health and social needs of young adults with physical disabilities.* Mac Keith Press, London.

Turner, G. (1975). *An aetiological study of 1000 patients with an I.Q. assessment below 51.* În: *Medical Journal of Australia* 2, 927-31.

Vinken, P.J., Bruyn, G.W and Myrianthopoulos, N.C. (ed) (1977-78). *Congenital malformation of the brain and skull and Congenital malformations of the spine and spinal cord,* volumes 30-32 În: *Handbook of clinical neurology*, North-Holland, Amsterdam.

Volpe, J.J. (1987). *Neurology of the newborn,* (2nd edn). W.B. Saunders, Philadelphia.

Warkany, J, Lemire, R.J. and Cohen, M.M. (1981). *Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system.* Year Book Medical Publishers, Chicago.

19. Tulburări metabolice şi carenţiale ale sistemului nervos

C.D. MARSDEN
(Traducerea: Mihai Apostol, Virgil Apostol)

Pentru a-şi asigura suportul energetic, creierul are nevoie de glucoză şi oxigen. Necesarul de glucoză şi oxigen este asigurat de fluxul sanguin cerebral. În condiţii de repaus acesta este de aproximativ 50 ml sânge pe 100 g de ţesutul cerebral/minut, cantitate corespunzând la 15–20 % din ejecţia cardiacă de repaus. Fiecare 100 g din creierul normal utilizează aproximativ 0,31 mol (5,5 mg) de glucoză pe minut. În condiţiile bazale creierul consumă aproximativ totalul de glucoză produsă de ficat. Consumul de glucoză al creierului variază de la regiune la regiune, variaţii care depind de modificările funcţionale locale. Creierul conţine numai mici rezerve de glucoză şi de glicogen, astfel încât, dacă fluxul sanguin cerebral este în mod brusc întrerupt, el poate funcţiona încă numai 2–3 minute. Dacă creierul este privat de glucoză şi oxigen, cum se întâmplă, de obicei, în stopul cardiac, metabolismul energetic cerebral normal poate continua pentru numai 10–15 s.

Tulburările metabolice generale

Hipoglicemia

Coma hipoglicemică este greu de diagnosticat; ea este foarte periculoasă. În toate cazurile de comă, stupor sau confuzie de etiologie necunoscută trebuie măsurată glicemia şi nivelul de insulină iar apoi, dacă este cazul, trebuie administrate intravenos 25 g de glucoză cu tiamină. O astfel de injectare nu poate fi în nici un caz dăunătoare şi poate salva viaţa.

Cea mai obişnuită cauză de hipoglicemie este supradozarea de insulină sau administrarea în exces a drogurilor hipoglicemiante. Cauze mai rare sunt hiperinsulinismul datorat unui adenom al insulelor Langerhans din pancreas, hipoglicemiile prediabetice sau sarcoamele retroperitoneale. Hipoglicemiile pot apărea în alcoolism sau în boli hepatice, după chirurgie gastrică şi într-o gamă variată de suferinţe metabolice.

Hipoglicemia se manifestă,de obicei, în patru forme: 1) ca o stare confuzională cu somnolenţă, confuzie, comportament bizar sau manie; 2) ca o comă neexplicată cu disfuncţii ale trunchiului cerebral incluzând rigiditate prin decerebrare, hiperventilaţie neurogenă dar cu păstrarea reflexelor oculocefalogire şi pupilare; 3) ca o suferinţă focală neurologică asemănătoare celor din atacurile vasculare cerebrale; 4) cu crize convulsivante. Hiperinsulinismul poate determina, foarte rar, apariţia unei neuropatii periferice predominant motorii.

Hipoglicemia se stabileşte prin măsurarea concentraţiei de glucoză din sânge şi prin răspunsul clinic la administrarea intravenoasă de glucoză. Hiperinsulinismul este uneori greu de diagnosticat, dar acest diagnostic poate fi stabilit dacă se îndeplinesc criteriile triadei Whipple: simptomele de hipoglicemie asociate cu scăderea nivelului de glucoză în sânge şi o creştere disproporţionată a insulinemiei cu răspuns clinic bun la administrarea de glucoză. După un post de 72 ore, măsurătoarea glicemiei matinale şi a nivelul de insulină din sânge poate detecta aproape toate adenoamele insulare pancreatice.

Anoxia

Anoxia cerebrală poate fi datorată insuficienţei fluxului sanguin cerebral, reducerii disponibilităţii de oxigen, reducerii capacităţii sângelui de a transporta oxigenul, tulburărilor metabolice de utilizare a oxigenului sau combinării acestor factori.

O anoxie prin ischemie cerebrală globală de scurtă durată determină apariţia unei sincope. Dacă durata se prelungeşte pot apărea mioclonii sau crize tonico-clonice, iar dacă anoxia a fost prelungită, postanoxic pot apărea perioade de confuzie şi amnezie reziduală.

Anoxia cerebrală severă prelungită se datorează în mod obişnuit stopului cardiac secundar unor boli cardiace, celui care poate să apară în timpul chirurgiei cardiace sau celui din cursul anesteziei. Intoxicaţia cu oxid de carbon, de obicei, cu scop suicidal, deteriorează, de asemenea, creierul prin anoxie.

Anoxia acută duce rapid la pierderea conştienţei, la crize convulsive generalizate cu apariţia midriazei bilaterale şi a reflexelor plantare în extensie bilaterală. Dacă lipsa de de oxigen durează câteva minute, pot apărea tulburări cerebrale prelungite dar reversibile sau tulburări permanente. Anoxiile severe pot duce la comă ireversibilă, flască, cu pierderea tuturor funcţiilor reflexe cu excepţia activităţii cardiace şi a reflexelor osteotendinoase. Pupilele rămân dilatate şi areactive iar electroencefalograma (EEG) plată la examinări repetate (drogurile şi hipotermia pot determina apariţia de trasee EEG plate dar cu posibilitatea de revenire la normal). Se poate spune că aceşti pacienţi sunt în stare de moarte ireversibilă dacă toate semnele funcţiilor trunchiului cerebral sunt absente la examinări repetate care să acopere o perioadă de 12–24 ore (vezi subcapitolul 4.5). Alţi pacienţi afectaţi mai puţin sever pot recupera parţial unele funcţii reflexe cum ar fi reactivitatea pupilară, mişcările oculare reflexe, tonusul muscular şi pot ajunge să respire spontan; totuşi, conştienţa nu revine, nu apar răspunsuri adecvate la stimuli externi şi ei pot rămâne luni sau ani într-o astfel de stare denumită "stare vegetativă persistentă". Grade mai uşoare de anoxie pot determina apariţia unor stări comatoase cu revenirea conştienţei, dar cu diverse tulburări reziduale de tip demenţă, sindrom amnestic, paralizii pseudobulbare, semne piramidale, ataxie, incontinenţă. Unii dintre aceşti pacienţi pot fi grav invalidaţi de tulburări de motilitate ca miocloniile de acţiune, care constau în secuse musculare rapide, uneori ample, ce parazitează mişcările voluntare. Aceste tulburări sau deficite reziduale care urmează anoxiei cerebrale prelungite dar cu supravieţuire pot fi permanente, la unii pacienţi apărând cu timpul ameliorări gradate. Potenţialul de recuperare poate dura luni sau ani, dar un prognostic în această privinţă nu poate fi niciodată cert. Un prognostic optimist poate fi justificat doar dacă recuperarea funcţiilor apare precoce; la polul opus se află pacienţii cu semne certe de moarte cerebrală.

La un număr redus de pacienţi, aparent recuperaţi după o anoxie cerebrală severă, după un interval de săptămâni sau luni apare encefalopatia anoxică tardivă care se manifestă iniţial cu iritabilitate crecută, apatie, confuzie, urmate apoi de apariţia unui sindrom akinetic-rigid cu sau fără distonii care poate progresa în gravitate pe parcursul mai multor săptămâni sau luni. Encefalopatia anoxică este deseori interpretată, iniţial, ca o

tulburare psihiatrică, eroare care este înlăturată ulterior de apariţia semnelor neurologice obiective ce clarifică diagnosticul. Cauza encefalopatiei postanoxice tardive nu este cunoscută; anatomopatologic există o degenerare severă şi difuză a substanţei albe emisferice şi a ganglionilor bazali.

Anoxii cerebrale subacute pot să apară în anemii severe, insuficienţă cardiacă, boli pulmonare precum şi în expunerea fără antrenamente la altitudine mare ("răul de munte"). Acestea pot produce inatenţie, oboseală, dureri de cap, deteriorare intelectuală, urmate de tulburări ale memoriei şi ataxie.

Anoxia cerebrală este cauza principală a unor simptome neurologice într-un număr de alte condiţii patologice. Coagularea intravasculară diseminată care rezultă din agregarea plachetară şi formarea de fibrină poate fi produsă de un număr de boli care includ infecţiile şi bolile maligne. Pacienţii acuză dureri de cap, dificultăţi în concentrarea mentală, vertije, vedere neclară şi dificultăţi de vorbire. Starea confuzională poate progresa către stupor şi comă, cu semne focale sau generalizate de suferinţă cerebrală. Sunt obişnuite sângerările spontane, mai ales sub forma peteşiilor sau echimozelor cutanate, a celor observate la examenul oftalmoscopic, sau chiar sub forma hemoragiei intracraniene. Malaria cerebrală, o complicaţie a infecţiei cu *Plasmodium falciparum*, trebuie avută în vedere ca o cauză a comelor fără explicaţie care apar la pacienţi recent sosiţi din zone cu potenţial de contaminare. Pacienţii descriu frisoane şi febră care preced cu câteva zile starea de apatie, stuporul şi, mai apoi, coma. Diagnosticul se stabileşte prin decelarea parazitului prin examenul microscopic al sângelui pe frotiuri sau în picătură groasă. Emboliile grase apar după traumatisme severe, mai ales ale membrelor, dar pot să apară şi după arsuri sau alte afectări sistemice severe; microemboliile pulmonare grase pot determina apariţia unei insuficienţe respiratorii cu hipoxie progresivă. Micro-emboliile cerebrale multiple produc confuzie, apatie, stupor şi comă. De obicei, simptomele apar după ore sau zile de la traumatism şi sunt acompaniate de febră şi hiperventilaţie. În a doua sau a treia zi apare o erupţie peteşială caracteristică în jumătatea superioară a corpului. De asemenea, pot să apară hemoragii la examinarea fundului de ochi. La examinarea radiologică pulmonară pot să apară imagini lineare radiare din regiunile hilare, opacităţi izolate sau chiar aspectul plămânului de şoc. Anomaliile coagulării merg de la o trombocitopenie uşoară până la coagularea intravasculară diseminată acută. Tratamentul constă în corectarea hipoxiei, în cazuri severe cu protezare respiratorie, cu presiune pozitivă ("positive end-expiratory pressure – PEEP") şi corectarea tulburărilor de coagulare. Chirurgia cardiacă, cel puţin în prima perioadă de folosire a oxigenării prin pompe by-pass, producea frecvent tulburări neurologice tranzitorii. Îmbunătăţirile tehnice ca, de exemplu, folosirea filtrelor pe liniile de perfuzie cu sânge, au determinat scăderea numărului de complicaţii neurologice; şi astăzi pot să apară postoperator semne de suferinţă cerebrală difuză sau focală dar pacienţii care supravieţuesc episodului acut au un prognostic în general bun.

Complicaţiile metabolice ale insuficienţelor de organ

Insuficienţa hepatică

La pacienţii cu boli hepatice de orice cauză pot să apară come hepatice acute sau forme cronice de encefalopatii hepatice cu tulburări comportamentale şi alte simptome neurologice.

Coma hepatică acută

Apare ca urmare a necrozei hepatice masive datorate hepatitelor severe sau intoxicaţiilor cum ar fi cea cu paracetamol. La alţi pacienţi care pot avea funcţii hepatice relativ bine conservate dar cu şunturi portosistemice extinse coma poate fi precipitată de pătrunderi bruşte de substanţe azotate în tubul digestiv cum se întâmplă în sângerări digestive, în infecţii sau în diete bogate în proteine. Starea confuzională, apatia, lipsa de concentrare mentală şi uneori stări de agitaţie care necesită sedare pot fi urmate în câteva ore sau zile de stupor şi comă. Caracteristice sunt asterixisul ("flapping tremor") observabil mai uşor la bolnavul cu membrele superioare întinse şi mâinile în extensie precum şi halena hepatică. Corea şi semnele piramidale pot să apară pe măsură ce pacientul intră în comă. Postura decerebată este obişnuită în acest stadiu când pot să apară semne focale de deficit cum ar fi hemiplegia. Nistagmusul, deviaţiile conjugate ale globilor oculari, "skew deviation", mişcările disociate ale globilor oculari pot fi evidente, dar mişcările reflexe ale globilor oculari şi reflexele pupilare sunt conservate până când bolnavul devine total neresponsiv sau moare. Paroxismele de unde lente trifazice de voltaj crescut care mai apoi se transformă în activitate peristentă de unde lente persistă pe EEG până când apar semne de moarte cerebrală. Coma hepatică are drept cauză multiple anomalii metabolice între care se include hiperamoniemia (mai mare de 145 μmol/l sau 200 mg/dl) care rezultă din digestia intestinală cu şuntarea ciclului hepatic de sinteză a ureei. Hipoglicemia şi alcaloza respiratorie secundară hiperventilaţiei sunt aproape întotdeauna prezente. Aminoacizi şi neurotransmiţători modificaţi, mai ales acidul γ-aminobutiric, formarea unor amine toxice ca octopamina şi a unor acizi graşi cu lanţ scurt, sunt, de asemenea, factori incrminaţi în apariţia comei hepatice. Coagularea intravasculară diseminată şi alte tulburări ale mecanismelor coagulării determină apariţia unor leziuni vasculare cerebrale secundare. Comele hepatice au o mortalitate ridicată, dar dacă pacientul poate fi menţinut în viaţă poate apărea recuperarea prin regenerare hepatică. Tratamentul include sterilizarea conţinutului intestinal, corecţia tulburărilor metabolice şi stoparea sângerărilor, administrarea de lactuloză şi neutralizarea toxinelor.

Encefalopatia hepatică cronică

Această noţiune se referă la dezvoltarea unor modificări intelectuale, cognitive şi de conştienţă, deseori asociate cu alte semne neurologice (tremor, coree, sindrom akinetic-rigid, ataxie, chiar parapareză spastică) la bolnavi cu insuficienţă hepatică cronică şi, mai ales, la cei cu anastomoze portosistemice extensive. Natura exactă a substanţelor care sunt responsabile de apariţia encefalopatiei hepatice cronice nu este stabilită încă. În mod caracteristic, tulburările sunt fluctuante cu episoade confuzionale marcate, stări de agitaţie sau comă hepatică patentă. În plus, modificările intelectuale, parkinsonismul, ataxia sau spasticitatea pot fi progresive. Tratamentul constă în dietă hipoproteică, administrare de antibiotice pentru sterilizarea intestinului şi de lactuloză.

Insuficienţa renală

Insuficienţa renală se asociază cu complicaţii neurologice variate. Înainte de utilizarea dializei, encefalopatia uremică era o suferinţă obişnuită. Pacientul devine somnolent, stuporos, apoi intră în comă. Hiperventilaţia, miocloniile multifocale, tremorul,

asterixisul, tetania şi crizele convulsive generalizate sunt obişnuite. Mişcările oculare şi reflexele pupilare nu sunt modificate. Uremia, acidoza metabolică, hiperkaliemia, tulburările hidrice şi electro-litice (calciu, sodiu) şi encefalopatia hipertensivă contribuie la realizarea aspectului clinic. Dializa normalizează rapid anomaliile metabolice ale uremiei, dar tulburările encefalopatice se clarifică în câteva zile. Unii pacienţi dezvoltă sindromul de dezechilibrare prin dializă. Corectarea rapidă a tulburărilor metabolice poate agrava asterixisul, miocloniile, delirul, convulsiile, stuporul şi chiar coma. Demenţa prin dializă apare la o parte din pacienţii dializaţi cronic cu lichide care au un conţinut crescut de aluminiu. Astfel, după 3–7 ani de dializă, apar tulburări de vorbire, anomalii intelectuale şi cognitive, convulsii, mioclonii şi, uneori, anomalii neurologice focale. Alte complicaţii ale insuficienţei renale includ miopatia datorată hipocalcemiei cronice, o neuropatie periferică rezistentă la procedura de dializă sau o encefalopatie Wernicke datorată dializei fără suplimente vitaminice. Pacienţii cu boli renale sunt în mod particular predispuşi la apariţia unor complicaţii ale intoxicaţiilor cu medicamente cu eliminare renală: neuropatii periferice determinate de nitrofurantoin, leziuni labirintice determinate de streptomicină sau atrofii optice determinate de etambutol.

Insuficienţa respiratorie

Hipoventilaţia datorată bolilor pulmonare sau tulburărilor neurologice poate duce la encefalopatie sau comă. Hipoxia, hipercapnia, insuficienţa cardiacă congestivă, infecţiile sistemice, oboseala datorată unei respiraţii laborioase şi apneea din timpul somnului nocturn contribuie la conturarea acestui sindrom. Acidoza serică prin ea însăşi probabil că nu este un factor important, deoarece perfuziile cu substanţe alcaline fără asistare ventilatorie nu îmbunătăţesc funcţiile cerebrale la aceşti pacienţi. Bolnavul devine obtuz, are dureri de cap difuze, apare progresiv somnolenţa, stupoarea şi apoi coma. Mişcările oculare şi reacţiile pupilare sunt nomale. La o mică parte dintre pacienţi apar distensii ale venelor oftalmice şi edem pupilar. La cei mai mulţi se pot obseva mioclonii multifocale şi asterixis, dar crizele convulsive sunt neobişnuite. Encefalopatia respiratorie poate să se instaleze gradat sau poate fi precipitată de o infecţie sau de administrarea de droguri sedative. Toţi aceşti pacienţi sunt hipoventilaţi şi cei cu emfizem obstructiv suflă greu şi se sufocă. Tratamentul cu oxigen în aceste împrejurări poate fi periculos, deoarece, dispărând stimularea automatismului respirator prin hipoxie, pacientul poate ajunge la o hipercapnie letală. Dacă concentraţiile slabe de oxigen determină depresia respiratorie, atunci poate deveni necesară ventilaţia asistată.

Tulburări metabolice datorate bolilor endocrine

Diabetul zaharat

Diabetul determină apariţia unor tulburări neurologice variate. Stuporul şi coma pot fi produse de hiperosmolaritate, de ketoacidoze, de acidoze lactice, de hipoglicemii spontane (pre-diabetice) sau datorate tratamentului, de uremie sau de encefalopatii hipertensive. Atacurile ischemice tranzitorii şi ictusurile datorate aterosclerozei cerebrale şi hipertensiunii sunt obişnuite la diabetici. Leziuni ale nervilor periferici pot fi decelate la diabetici sau pot fi simptomele de debut ale diabetului zaharat. Leziuni dureoase la nivelul unui nerv (mononevrite) cum ar fi o paralizie izolată de nerv ocular, o paralizie de nerv facial, o paralizie de nerv sciatic popliteu extern sau o neuropatie de nerv intercostal sunt obişnuite şi se datorează unor leziuni vasculare ale nervului. Un sindrom de tunel carpian sau o paralizie de nerv ulnar pot apărea la diabetici datorită unei susceptibilităţi deosebite a nervilor periferici la compresiunile trunchiurilor nervoase de către structuri de vecinătate. Pot apărea mononevrite multiplex. Amiotrofia diabetică apare printr-o neuropatie motorie proximală care determină scăderea de forţă şi amiotrofii, deseori dureroase, cu afectarea, de obicei asimetrică, a muşchilor cvadricepşi. Această neuropatie se datorează ischemiei sau hemoragiei nervului femural sau a plexului lombosacrat. O neuropatie periferică simetrică distală la diabetici se poate prezenta cu tulburări de sensibilitate, mai ales cu abolirea simţului vibrator la nivelul distal al membrelor inferioare şi cu abolirea reflexelor achiliene Mai puţin obişnuită este o neuropatie senzitivo-motorie progresivă şi severă care afectează iniţial membrele inferioare, apoi membrele superioare. Neuropatia autonomă este obişnuită în diabet provocând impotenţă, diaree, anhidroză şi anomalii pupilare. Acestea din urmă pot fi neregulate ca formă şi areactive la lumină, mimând pupila de tip Argyll-Robertson. Neuropatia autonomă a diabeticului poate determina, de asemenea, hipotensiune ortostatică, sincopă şi, uneori, stop cardiac.

Sindromul Cushing

Hiperadrenalismul spontan este, cel mai frecvent, datorat tumorilor suprarenale dar, uneori, poate să apară şi în adenoamele hipofizare bazofile, ca după adrenalectomia pentru cancer de sân. Hiperadrenalismul iatrogen, datorat administrării îndelungate şi excesive a steroizilor, determină apariţia unor tulburări neurologice asemănătoare. Sindromul Cushing duce frecvent la o encefalopatie manifestată prin modificări comportamentale cu stări de bună dispoziţie nemotivată sau, dimpotrivă, cu stări de depresie. Tulburările psihice patente pot fi asociate uneori cu dureri de cap, edem papilar şi pot progresa spre stupor şi comă. Sindromul Cushing poate determina apariţia unei miopatii proximale care poate fi uneori severă şi dureroasă.

Boala Addison

Hipoadrenalismul datorat insuficienţei adrenalinice determină hipotensiune, hiponatriemie, hiperkaliemie şi, deseori, hipoglicemie. Pacienţii cu boală Addison netratată acuză scăderi de forţă musculară şi oboseală iar stuporul şi coma pot fi precipitate de proceduri chirurgicale sau de alte boli intercurente acute. Pot să apară atacuri de paralizii periodice asociate cu hipokaliemia. O neuropatie periferică este rară. Crizele addisoniene pot fi acompaniate de convulsii generalizate atribuite hiponatriemiei şi intoxicaţiei cu apă. De asemenea, pot să apară o hipertensiune intracraniană benignă cu edem papilar şi o miopatie proximală.

Mixedemul

Hipotiroidismul se poate manifesta cu o stare confuzională, cu psihoză sau cu demenţă. Infecţiile, traumatismele, expunerea la frig sau sedarea pot provoca comă hipotermică. La pacienţii cu tiroidite au fost observate stări encefalopatice episodice. Mixedemul este uneori însoţit de o tulburare particulară a decontractării musculare (pseudomiotonie) care determină prelungirea

duratei reflexelor tendinoase şi uneori crampe musculare, dureri şi înţepenirea muşchilor. Hipertrofia musculară (sindromul Hoffmann) este rară. Poate să apară un sindrom de tunel carpian datorită depunerii de ţesut mixedematos în jurul nervului median la acest nivel; rareori, aceste depuneri relizează aspectul clinic de neuropatie pariferică. Uneori, mixedemul se poate prezenta neurologic cu ataxie, sugerând o boală cerebeloasă.

Tireotoxicoza

Simptomele hipertiroidismului includ anxietatea, tremorul, tahicardia şi insomnia. Pot apărea coreea sau sindroame maniacale. O miopatie proximală severă este obişnuită, iar uneori pot să apară miastenia gravis sau paralizii periodice hipokaliemice. Boala ochiului distiroidian poate apărea la pacienţi hiper- sau eutiroidieni. Diplopia datorată scăderii forţei muşchiului drept superior este cel mai comun simptom iniţial, dar cu timpul poate să apară o oftalmoplegie externă cu exoftalmie şi chemosis.

Tulburări metabolice datorate dezechilibrelor acido-bazice sau ale electroliţilor

Hiponatriemia sau "intoxicaţia cu apă"

Sodiul este cel mai abundent cation seric, aşa că hiponatriemia este aproape întotdeauna cauza hipoosmolarităţii. Osmolaritatea serică este aproximativ egală cu dublul concentraţiei serice de sodiu plus 10 dacă nivelul glucozei şi ureei sunt normale. Osmolaritatea normală a serului este de 290 ± 5 mosmol/kg; osmolaritatea serică sub aproximativ 260 sau peste aproximativ 330 mosmol/kg poate să producă modificări cerebrale. Hiponatriemia înseamnă o cantitate în exces de apă în organism cu exces de apă şi în ţesutul cerebral. Modificările rapide ale osmolarităţii serului determinate de sodiu produc efecte neurologice mult mai importante decât modificările lente determinate de hiponatriemia cronică. Hiponatriemia apare în boli renale, ca rezultat al perfuziilor intravenoase excesive, în diareele acute, în vărsături, în transpiraţii excesive; ea poate fi rezultatul secreţiei neadecvate de hormon antidiuretic care apare în carcinomul bronşic, în leziuni cerebrale difuze posttraumatice, în meningite sau encefalite, în hemoragii subarahnoidiene sau în leziuni hipotalamice focale datorate neoplaziilor sau infecţiilor. Pacienţii cu hiponatriemie devin confuzi şi neliniştiţi, au asterixis, mioclonii multifocale, convulsii generalizate, stupor şi comă. Simptomele pot apărea când nivelul de sodiu plasmatic scade sub aproximativ 120 mmol/l iar crizele convulsive şi coma apar când valorile ajung sub 110 mmol/l. Un număr redus de pacienţi cu hiponatriemie cronică pot dezvolta sindromul mielinolizei pontine centrale.Tratamentul rezidă în restricţie hidrică; perfuziile cu soluţii saline hipertonice sunt rareori necesare.

Hipernatriemia

Cauza obişnuită a hiperosmolarităţii este diabetul, care produce hiperglicemie severă. Hiperosmolaritatea consecutivă hipernatriemiei este rară , cu excepţia cazurilor de deshidratare în climate fierbinţi. Pierderea cronică de apă fără compensare corespunzătoare în diabetul insipid netratat poate avea ca rezultat hipernatriemii moderate, dar aceşti pacienţi pot dezvolta hipernatriemii severe dacă nu au un aport hidric adecvat. La pacienţii cu diabet insipid simplu, senzaţia de sete este conservată, dar dacă afecţiuni intercurente determină pierderi excesive de apă cu compensări neadecvate apar semnele deshidratării, somnolenţa, stupoarea şi starea de inconştienţă. Diabetul inspid simplu se poate datora chirurgiei hipofizare, traumatismelor sau tumorilor hipofizare. Dacă procesul patologic se extinde în hipotalamus se poate întâmpla ca nu numai secreţia de hormon antidiuretic să fie deficitară ci şi senzaţia de sete să fie abolită. Leziunile hipotalamice care determină hipernatriemii severe apar în tumori hipofizare mari, în craniofaringioame, în tumori hipotalamice, în sarcoidoză, în boala Hand-Schüler-Christian. Lipsa senzaţiei de sete la aceşti bolnavi precipită deseori instalarea comei hipernatriemice cu o creştere a nivelului de sodiu în ser la peste 160–170 mmol/l. Hipernatriemia poate rezulta şi din pierderi masive de apă, mai ales la copiii cu diarei intense.

Hipercalcemia

O concentraţie serică crescută de calciu se poate datora hiperparatiroidismului primar, imobilizării, sarcoidozei, intoxicaţiei cu vitamină D sau metastazelor osoase multiple. Simptomele includ anorexie, greţuri, vărsături, setea intensă, poliuria şi polidipsia. Scăderea de forță musculară, oboseala şi o encefalopatie uşoară sunt tulburări obişnuite. Encefalopatia poate consta din iluzii, modificări de dipoziţie, astfel încât aceşti pacienţi sunt trataţi iniţial în servicii de psihiatrie. Pot să apară deasemeni stări confuzionale cu apatie şi stupor, însoţite uneori de convulsii generalizate sau focale şi edem papilar.

Hipocalcemia

Reducerea concentraţiei serice de calciu poate fi provocată de chirurgia tiroidiană/paratiroidiană, de insuficienţa renală cronică sau de utilizarea de lungă durată a drogurilor anticonvulsivante. Ea apare în hipoparatiroidismul primar idiopatic (când nivelul seric al parathormonului este scăzut) şi în pseudohipoparatiroidism (în care nivelul seric al parathormonului este normal sau crescut dar nu există răspuns la hormonul paratiroid; dismorfismul şi deformările scheletice sunt, de asemenea, prezente). Pseudopseudohipoparatiroidismul este un sindrom cu anomalii dismorfice şi scheletice similare dar cu nivelurile serice de parathormon şi calciu normale. Hipocalcemia provoacă iritabilitate neuromusculară, tetanie cu semnul Chvostek pozitiv şi uşoară en- cefalopatie. Hipocalcemiile severe produc convulsii, tulburări comportamentale psihotice, stupor şi comă. Poate să apară hipertensiune intracraniană cu edem papilar. De obicei, hipocalcemia este greşit diagnosticată ca retard mental, demenţă sau epilepsie. Modificările cutanate şi cataracta sunt caracteristice. Calcificările din nucleii bazali sunt vizibile pe radiografia simplă de craniu sau pe CT. Rareori, calcificările nucleilor bazali pot fi asociate cu tulburări extrapiramidale.

Magneziul

Bolile renale pot împiedica eliminarea normală de magneziu care este cardiotoxic. Hipomagneziemia datorată aportului insuficient sau piederii excesive pe cale renală sau intestinală determină apariţia unei hipocalcemii secundare.

Tulburările echilibrului acidobazic

Acidozele sau alcalozele sistemice apar în multe boli care determină apariţia comelor metabolice, dar din cele patru tulburări ale echilibrului acidobazic (acidoza şi alcaloza respiratorii şi acidoza şi alcaloza metabolice) numai acidoza respiratorie acţionează ca o cauză directă pentru stupor şi comă. Hipoxia asociată cu acidoză respiratorie poarte fi importantă în producerea unor anomalii neurologice. Acidoza metabolică, prin ea însăşi, provoacă în mod obişnuit numai stări delirante, cel mult somnolenţă. Raţiunea pentru care chiar tulburări severe ale echilibrului acidobazic nu interferează cu buna funcţionare a creierului este că acesta posedă mecanisme puternice de protecţie ale propriului echilibru acidobazic, aici fiind incluse compensări respiratorii, modificări ale fluxului sanguin cerebral şi neutralizări celulare active din ţesutul nervos. Coma din acidoza metabolică datorată diabetului ketozic sau hiperosmolar, acidozei lactice, uremiei, intoxicaţiei cu alcool sau ingestiei de etilenglicol, alcool metilic sau paraldehidă este în mod obişnui datorată asocierii unor anomalii metabolice sau a efectelor directe ale unor toxine care apar în aceste condiţii anormale. Acidoza respiratorie severă produce o reducere a vigilenţei, proporţională cu gradul acidozei. Alcaloza respiratorie deşi produce vasoconstricţie arteriolară cerebrală şi în paralel scăderea fluxului sanguin cerebral, influenţează rar funcţiile cerebrale. Un pacient în comă cu alcaloză respiratorie datorată hiperventilaţiei are şi alte suferinţe asociate, cum ar fi o infecţie, o suferinţă hepatică, un infarct pulmonar sau o intoxicaţie medicamentoasă (de exemplu cu salicilaţi). Chiar alcalozele metabolice severe produc numai stări confuzionale dar nu stupor sau comă.

Alcoolul

Alcoolul afectează sistemul nervos pe multe căi. Unele sunt rezultatul intoxicaţiei acute sau cronice iar altele sunt consecinţa deficienţelor de vitamine asociate. Nu se vor discuta aici efectele acute ale consumului de alcool ca starea de beţie alcoolică acută sau deliriumul tremens ci consecinţele neurologice ale consumului cronic şi excesiv de alcool.

Sindromul Wernicke-Korsakoff

Etiologie

Aportul neadecvat de tiamină, de orice cauză ar fi, poate duce la apariţia unor focare de hiperemie marcată cu mici hemoragii multiple care afectează în mod particular trunchiul cerebral superior, hipotalamusul, talamusul adiacent ventriculului III şi corpii mamalari. Din punct de vedere histologic, în aceste zone se observă o proliferare de vase capilare dilatate cu hemoragii perivasculare. Extensiunea acestor modificări patologice poate varia considerabil de la caz la caz şi poate fi asociată cu alterări induse de alcool în cortexul cerebral, cerebel şi nervii periferici.

Aceste modificări morfopatologice pot fi realizate experimental la animale printr-o dietă deficitară în tiamină. Deficienţa tiaminică poate fi demonstrată la pacienţii cu sindrom Wernicke-Korsakoff iar administrarea de tiamină poate determina retrocedarea multor simptome şi semne ale acestui sindrom. Tiamina şi pirofosfatul său sunt cofactori pentru cel puţin patru enzime: piruvat – decarboxilaza, α-ketoglutarat dehidrogenaza, a sistemului de decarboxilare ketoacidă a lanţurilor ramificate şi a transketolazei. Deficitul de tiamină reduce conversia piruvatului la acetil CoA, ceea ce determină creşterea nivelurilor plasmatice şi tisulare de piruvat cu scăderea fluxului de parcurgere a ciclului Krebs şi în consecinţă, cu reducerea producţiei de ATP şi anularea unor surse energetice. În plus, apare şi o scurtare a grupurilor acetil necesare biosintezei.

Alcoolismul combinat cu o dietă neadecvată este astăzi cea mai frecventă cauză de apariţie a sindromului Wernicke-Korsakoff. Malnutriţia prizonierilor de război sau foametea pot fi, de asemenea, cauze responsabile. Vărsăturile cronice din timpul sarcinei sau datorate unor afecţiuni gastrointestinale, bolile maligne sistemice, hrănirea prelungită cu substanţe perfuzabile şi anorexia nervoasă sunt cauze mai rare.

Aspecte clinice

Debutul poate fi insidios sau subacut cu inatenţie şi apatie progresivă care duc la o stare confuzională tipică cu dezorientare în timp şi spaţiu, pierderea memoriei şi modificări ale conştienţei. Apare oftalmoplegia cu diplopie. Cele mai obişnuite semne oculare sunt nistagmusul orizontal sau vertical, paralizii de nerv abducens sau tulburări ale mişcărilor conjugate ale globilor oculari. Pot să apară hemoragii retiniene. Cei mai mulţi pacienţi alcoolici au semne de neuropatie periferică iar mulţi dintre ei sunt ataxici. Netrataţi, ei intră în stupor, comă, apoi mor. Poate apărea şi o hipotermie.

În cazurile mai puţin acute sau în cele cu recuperare din faza acută confuzională pot apărea trăsăturile caracteristice ale psihozei Korsakoff numită şi sindrom amnestic. Pacientul are un important deficit de memorie pentru evenimentele recente, astfel încât noile informaţii nu pot fi reţinute pentru mai mult de câteva minute sau ore. Pacientul este vigil dar dezorietat în timp şi spaţiu. În ciuda severităţii afectări memoriei recente cea stocată este bună. Golurile din memorie pentru faptele recente sunt umplute cu evenimente imaginare, confabulatorii. Mulţi pacienţi recuperaţi după un episod sever de sindrom Wernicke-Korsakoff rămân cu tulburări ale memoriei recente, astfel încât ei trebuie să-şi noteze într-un jurnal personal evenimentele importante pentru a-şi suplini deficitele de memorie.

Diagnostic

Diagnosticul este esenţialmente clinic. Lichidul cefalorahidian este în mod obişnuit normal, proteinorahia putând fi uşor crescută. CT este normală dar trebuie ţinut cont de faptul că deseori alcoolicii cad şi prin CT se pot decela hematoame subdurale posttraumatice. Reducerea activităţii transketolazei eritrocitare sau creşterea nivelului plasmatic de piruvat sunt modificări ameliorate rapid de reluarea unei alimentaţii normale.

Tratament

Sindromul Wernicke-Korsakoff trebuie avut în vedere la orice subiect cu confuzie inexplicabilă, stupor sau comă, în prezenţa semnelor oculare, a unei neuropatii periferice sau a unor antecedente apropiate cu consum exagerat de alcool sau vărsături incoercibile. La toţi aceşti pacienţi trebuie administrată tiamină (250 mg zilnic) în asociere cu vitamina C şi alte vitamine din grupul B injectabile până când administrarea orală de vitamine devine posibilă.

O problemă particulară este ridicată de cazurile de stupor sau comă de etiologie neprecizată aduse în seviciile de terapie

intensivă. La toate aceste cazuri se vor administra perfuzii de glucoză cu doze mari de tiamină. Riscul de a administra glucoza fără tiamină în cazurile de sindrom Wernicke-Korsakoff este mare, întrucât prin această atitudine bolnavul suferă de o agravare rapidă şi poate muri. Cei cu deficit de tiamină nu pot profită de încărcarea cu glucoză. Medicul care asigură tratamentul de urgenţa al acestor cazuri trebuie să manevreze două seringi: una cu tiamină şi una cu glucoză.

Tratamentul eficient determină recuperarea conştienţei, ameliorează sau normalizează semnele oculare dar, din păcate, nu poate ameliora întotdeauna sindomul amestic Korsakoff. Tratamentul în sindromul Wernicke-Korsakoff este un tratament de urgenţă: cu cât este instituit mai precoce cu atât este mai eficient.

Neuropatia periferică determinată de alcool
(a se vedea şi capitolul 17)

Etiologie

Ca şi in sindromul Wernicke-Korsakoff, deficienţa de tiamină se consideră a juca un rol important în apariţia neuropatiei periferice la alcoolici. Anatomopatologic, aspectul leziunilor nervilor periferici este foarte asemănător cu cel observat în beriberi. Neuropatia este predominant axonală de tipul "dying back" cu afectarea fibrelor somatice şi uneori a celor vegetative. Totuşi, deficitul de tiamină nu poate fi cauză unică a unei astfel de neuropatii. Şi alte deficienţe vitaminice, precum şi efectul toxic direct al alcoolului pot contibui la realizarea acestor leziuni nervoase.

Aspecte clinice

Neuropatia periferică etanolică interesează mai ales nervii senzitivi, producând parestezii distale la nivelul membrelor inferioare apoi şi la cele superioare, parestezii însoţite de dureri caracteristice, uneori foarte intense. Compresia musculară la nivelul gambelor este dureroasă iar stimularea cutanată a plantelor produce senzaţii neplăcute. Într-un stadiu mai avansat apar scăderea de forţă musculară şi amiotrofiile distale (la nivelul picioarelor şi mâinilor). Reflexele tendinoase sunt diminuate sau abolite. Neuropatia autonomă se manifestă prin reacţii pupilare anormale şi tahicardie; hipotensiunea posturală apare rar iar sfincterele nu sunt în mod obişnuit afectate.

Tratament

Trebuie interzis alcoolul şi administrate doze mari de vitamine din grupul B timp de 10 zile parenteral apoi pe cale orală. Prognosticul depinde de precocitatea tratamentului. Dispariţia simptomelor se produce în câteva săptămâni iar în cazurile mai severe în câteva luni; uneori recuperarea rămâne incompletă.

Degenerarea cerebeloasă alcoolică

Unii alcoolici dezvoltă un sindrom ataxic relativ pur, cu instabilitate progresivă la mers şi la mişcările membrelor inferioare fără sau cu slabă afectare a membrelor superioare. Vorbirea nu este afectată şi nu se observă nistagmusul. Mulţi pacienţi au şi semnele unei neuropatii periferice alcoolice. Anatomopatologic, se observă o degenerare a cortexului cerebelos, mai ales a celulelor Purkinje, precum şi a nucleilor olivari. Modificările cerebeloase afectează în mod caracteristic partea anterosuperioară a vermisului şi emisferele. Această complicaţie a alcoolismului nu pare să fie datorată deficitului de tiamină. Interdicţia alcolului şi tratamentul vitaminic duce la vindecări.

Demenţa alcoolică

În trecut, au existat multe discuţii dacă alcoolul poate sau nu să producă demenţă. Actualmente, a devenit clar că un mare număr de consumatori de alcool în cantităţi mari au tulburări cognitive. Ele pot varia de la modificări minore la demenţe globale difuze severe. Aceste tulburări sunt asociate cu atrofii ale cortexului cerebral şi creşteri în volum ale sistemului ventricular, observabile la examenul CT.

Demenţa se prezintă cu modificări ale personalităţii, lipsă de memorie, tulburări ale capacităţilor intelectuale şi instabilitate emoţională. În mod obişnuit, sunt pacienţii care îşi neglijează serviciul şi familia. Derapajul gradat către o viaţă de mizerie este bine redat în literatură şi uşor observabil pe străzi. Traumatismele craniocerebrale prin cădere şi crizele convulsive pot să apară, contribuind la completarea aspectului demenţial. Cazul tipic îl reprezintă un individ dement cu manifestări antisociale, cu vorbire dizartrică, cu tremor, mers ataxic, cu o neuropatie periferică care păstrează o sticlă cu băutură în buzunar sau printre obiectele care îi aparţin.

Demenţa din alcoolism nu este legată în mod unic de deficienţa de tiamină. Părăsirea obiceiului de a bea, dacă acest lucru este posibil, şi administrarea de vitamine pot duce la ameliorări. Se pot observa ameliorări şi pe imaginile CT. Cu toate acestea, prognosticul este prost, mai ales din cauza lipsei de voinţă a bolnavului de a renunţa la alcool.

Boala Marchiafava - Bignami

Această boală rară a fost pentru prima dată descrisă la băutorii italieni de vin roşu neprelucrat (natural) dar ea poate apărea şi la consumatorii de alte băuturi alcoolice. Se prezintă ca o boală demenţială subacută, precoce asociată cu crize, rigiditate şi paralizii, evouând în câteva luni către comă şi moarte. Anatomopatologic se observă procese întinse de demielinizare cu modificări axonale la nivelul corpului calos şi în substanţa albă centrală a emisferelor cerebrale ca şi în chiasma optică şi în pedunculii cerebeloşi mijlocii.

Mielinoliza pontină centrală

Este o altă boală rară care apară la alcoolici precum şi într-un număr de alte boli, inclusiv boli hepatice sau renale severe şi în tulburări metabolice. În mod obişnuit, boala este acompaniată de hiponatriemie şi apare mai ales atunci când se tentează corectarea rapidă a nivelului seric de sodiu prin administrarea parentală de fluide şi electroliţi. Ea constă dintr-o cvadriplegie flască sau spastică cu instalare rapidă, cu implicarea musculaturii inervate de nervii cranieni bulbari, ceea ce produce dizartrie şi disfagie. Conştienţa şi mişcările globilor oculari rămân normale. În cazurile grave, pacientul nu poate să vorbească şi să înghită şi nu poate face nici o mişcare cu excepţia mobilizării globilor oculari, care este posibilă. Moartea este obişnuită în această situaţie, dar pot să se obţină uneori recuperări remarcabile.

Miopatia alcoolicilor

Intoxicaţia acută cu alcool poate produce o miopatie toxică dramatică cu dureri severe şi redori musculare, edeme, scădere de forţă, asociate uneori cu mioglobinurie, tulburări renale şi hiperkaliemie. S-a descris şi o miopatie subacută nedureroasă, care cedează la abstinenţa de la alcool.

Ambliopia prin alcool şi tutun

O complicaţie rară a consumatorului excesiv de alcool la marii fumători constă în apariţia bruscă sau subacută a unei scăderi bilaterale a acuităţii vizuale cu scotoame centrocecale bilaterale. Boala a fost atribuită acţiunii cianidei din tutun care tulbură metabolismul vitaminei B_{12}. Tulburări vizuale şi atrofie optică pot să apară la pacienţii cu anemie percinoasă, mai ales dacă sunt fumători. O boală înrudită este ambliopia tropicală care apare în Africa, datorită consumului excesiv de rădăcini de manioc, ce conţin cianidă. Tratamentul constă în injecţii cu hidroxicobalamină.

Alte stări deficitare

Deficienţele de acid folic şi de vitamină B_{12} au fost discutate în subcapitolul 3.9.

Bibliografie

Bolile metabolice

Arieff, A.I. (1985). *Aluminium and pathogenesis of dialysis encephalopathy.* În: *American Journal of Kidney Diseases* 6, 317-21.

Auer. R.N. (1986). *Progress review: hypoglycemic brain damage.* În: *Stroke* 17, 699-708.

Biasoli, S. et al. (1986). *Uremic encephalopathy: an updating.* În: *Clinical Nephrology* 25, 57-63.

Bulens, C. (1981). *Neurologic complication of hipertiroidism.* În: *Archives of Neurology* 38, 669-70.

Butterworth, R.F. and Layrargues, G.P. (ed.) (1989). *Hepatic encephalopathy, pathopsihology and tratment.* Humana Press, Clifton, New Jersey.

Cogan, M.G., Covey, C.M., Arieff, A.I., Wiesniewski, A and Clark, O.H. (1978). *Central nervous system manifestation of hyperparathyroidism.* În: *American Journal of Medicine* 65, 563-630.

Haussain, M. (1970). *Neurological and Psyciatric manifestations of idiopathic hypoparathytoidism: Reponse to treatment.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 33, 153-6.

Hetzel, D.J. (1985). *Fulminat hepatic failure.* În: *Anaesthesia and Intensive* Care 13, 277-82.

Kriger, D.T. (1972). *The central nervous system in Cushing's syndrome.* În: *Mount Sinai Journal of Medicine* 39, 416-28.

Lester, M.C. and Nelson, P.B. (1981). *Neurological aspects of vasopressin realese and the syndrome of inappropiate secretion of antidiuretic hormone.* În: *Neurosurgery* 8, 735-40.

Marks, V. and Rose, F.C. (1981). *Hypoglycemia.* Blackwell Scientific, Oxford.

Plum, F. and Posnet, J.B. (1984). *Diagnosis of stupor and coma,* (3rd edn.) F.A. Davis, Philadelphia.

Raskin, N.H. and Fishman, R.A. (1976). *Neurologic disorders in a renal failure.* În: *New Englan Journal of Medicine* 294, 143-8, 204-10.

Sanders, V. (1962). *Neurologic manifestation of myxoedema.* În: *New England journal of Medicine* 266, 547-52, 559.

Summerskill, W.H.J., Davidson, E.A., Sherlock, S. and Steiner, R.E. (1956). *The neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosys and an extensive portal collateral circulation.* În: *Quaterly Journal of Medicine* 25, 245-66.

Wilkinson, D.S. and Prockop, LD. (1976). *Hypoglycemia: effects on the nervous system.* În: *Handbook of clinical Neurology,* vol. 27, (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), pp.53-78. Elsevier North Holland, New York.

Alcool

Charness, M.E. , Simon, R.P. and Greenberg, D.A. (1989). *Ethanol and the nervous system.* În: *New England Journal of Medicine* 321, 442-54.

Harper, C. (1983). *The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia - a neuropathological study of 131 cases.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 46, 593-8.

Harper, C., Giles, M. and Finlay-Jones, R. (1986). *Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 49, 341-5.

Lishman, W.A. (1981). *Cerebral disorder in alcoholism: syndromes of impairment.* În: *Brain* 104, 1-20.

Reuler, J.B., Girard, D.E. end Cooney, T.G. (1985). *Wernicke's encephalopathy.* În: *New England Journal of Surgery* 312, 1035-8.

Ron, M.A. (1977). *Brain damage in chronic alcoholism: neuropathological, neuroradiological and psychological review.* În: *Psychological Medicine* 7, 103-12.

Ron, M.A., Acker, W., Shaw, G.K. and Lishman, W.A (1982). *Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism.* În: *Brain* 105, 497-514.

Victor, M., Adams, R.D. and Collins, G.H. (1971). *Wernicke Korsakoff syndrome.* F.A. Davis, Philadelphia.

20. Tulburări neurologice datorate agenţilor fizici

C.D. MARSDEN
(Traducerea: Mihai Apostol, Virgil Apostol)

Şocul caloric

Şocul caloric apare fie la tinerii care fac sport în condiţii neobişnuit de calde, fie la oamenii mai în vârstă care fac tratamente anticolinergice (de exemplu pentru boala Parkinson) şi se expun la temperaturi înalte. Orice factor care împiedică transpiraţia poate provoca şocul caloric. De obicei, aceşti pacienţi devin agitaţi şi au stări confuzionale înainte de a deveni stuporoşi sau comatoşi, uneori convulsii generalizate. Pielea pacienţilor este în mod obişnuit fierbinte şi uscată; se constată că sunt tahicardici şi că au hipotensiune. Moartea se poate produce datorită colapsului circulator, dacă pacientul nu este în mod rapid expus unei ambianţe răcoroase. Pacienţii care supravieţuiesc şocului caloric pot rămâne cu complicaţii neurologice permanente care includ amnezie, dizartria, ataxia, demenţa şi hemipareze. Uneori, polineuropatia poate complica hipertermia.

Hipertermia malignă

Este o tulburare rară a metabolismului muscular caracterizată printr-o creştere bruscă şi neaşteptată a metabolismului general şi a temperaturii pacienţilor expuşi anesteziei. Febra înaltă, acidoza metabolică şi respiratorie şi rigiditatea musculară difuză apar la subiecţii susceptibili în timpul anesteziei generale cu agenţi ca halotanul sau administrare de succinilcolină. Hipertermia malignă este urmarea unei anomalii metablice musculare care este moştenită genetic şi transmisă după un model autosomal dominant. Unul din 20 000 de pacienţi expuşi la anestezie fac această tulburare.

Hipotermia

Hipotermia accidentală este urmarea expunerii prelungite la frig, cu ocazia unor excursii la altitudine sau a imersiunii în ape reci. Ea poate să apară la bătrânii neglijaţi (fără hrană şi căldură) precum şi în mixedem şi hipotiroidism. Temperaturi scăzute ale corpului apar în come metabolice ca cea din hipoglicemie sau în come prin intoxicaţii exogene (barbiturice, fenotiazine, alcool). Pacientul în hipotermie este confuz, apoi stuporos şi apoi comatos. Respiratia este lentă şi superficială, frisonul este în mod obişnuit absent, pulsul este rar iar tensiunea arterială poate deveni nemăsurabil de mică. Astfel de pacienţi pot fi consideraţi morţi la o examinare superficială. Temperatura corpului este, de obicei, mai mică de 32,2^0 C.

Boala de decompresiune

Această suferinţă afectează scufundătorii în ape la adâncimi mari, muncitorii la tunele care lucrează în condiţiile unei atmosfere presurizate şi scufundătorii autonomi neantrenaţi pentru diferite profunzimi ale scufundării. Boala se datorează eliberării unor bule de azot în sângele circulant în timpul decompresiei prea rapide (la revenirea spre suprafaţă), ceea ce provoacă embolii gazoase şi microinfarcte în sistemul nervos. Procesul este asemănător decompresie conţinutului unei sticle de băutură carbogazoasă la scoaterea dopului acesteia când apare abundenţa de bule la suprafaţa conţinutului. Cum azotul este solubil în grăsimi, el este eliberat în cantitate mai mare în ţesutul nervos şi decompresia este mai gravă pentru persoane cu ţesut adipos bogat şi mai uşoară la persoanele slabe. Simptomele neurologice includ hemiplegia, paraplegia, tulburări de vedere şi vertije. Oricare suferinţă din cele de mai sus obligă la recompresie urgentă în camere speciale, urmată de decompresie lentă, controlată. Recuperarea este lentă, dar poate fi completă. Se poate întâmpla să persiste o suferinţă mielopatică.

Agresiuni electrice

Electrocutarea poate fi imediat fatală prin stop cardiac. Şocurile electrice mai puţin severe provoacă arsuri şi necroze tisulare locale. Tulburări ale sistemului nervos apar mai ales când curentul a fost aplicat pe craniu. Un şoc electric sever produce comă cu instalare imediată. Şocuri de intensitate mai mică produc dureri asociate cu hemiplegii, paraplegii sau tetraplegii flaşte sau tulburări ale nervilor periferici. Astfel de complicaţii neurologice acute pot să dipară în aproximativ 12 ore, dar unele pot rămâne permanente, ca sechele. S-au observat şi efecte întârziate ale şocurilor electrice, cum ar fi mielopatii, neuropatii sau boala neuronului motor.

Agresiuni prin radiaţie

Deteriorări ale sistemului nervos pot fi produse prin proceduri radioterapice ţintite asupra sa, folosite în leziuni tumorale cerebrale sau spinale sau pot fi produse incidental în timpul procedurilor radioterapice pentru tumori craniocervicale sau de sân. Mielopatia prin iradiere poate fi acută, apărând în cursul radioterapiei concentrată pe regiuni vertebrospinale sau poate fi tardivă. Cea acută este, de obicei, tranzitorie şi cedează pe parcursul a câteva săptămâni. O parapareză sau o tetrapareză lent progresivă pot să apară la 1-4 ani după cure de iradiere aplicate pe regiuni vertebromedulare. Astfel, apar paralizii cu spasticitate, tulburări ale sensibilităţii şi tulburări sfincteriene cu evoluţie progresivă inexorabilă. Doza de radiaţie depăşeşte aproape întotdeauna 40 Gy şi, deobicei variază între 60-80 Gy. Encefalopatia prin iradiere apare după iradieri cu doze similare ale extremităţii cefalice, ca în cazul tumorilor hipofizare. Necrozele prin iradiere pot produce edem, leziuni cu aparenţă tumorală sau degenerări multifocale în substanţa albă. Efectul acestor modificări poate apărea la luni şi ani după iradiere. Iradierea regiunii nervului optic sau a plexului brahial pot produce, destul de rar însă, atrofii optice sau, respectiv, neuropatii brahiale tardive. Necroza tardivă prin iradiere pare să fie rezultatul afectărilor vasculare cu modificări ischemice. Tratamentul este încă necunoscut.

Bibliografie

Burns, R.A., Jones, A.N. and Robertson, J.S. (1972). *Pathology of radiation myelopathy.* În: *Journal of Neurolog, Neurosurgery and Psychiatry* 35, 888-98.

Davis, J.C., Tager, R., Polkovitz, H.T. and Workman, R.D. (1971). *Neurological, decompression sickness.* În: *Aerospace Medicine* 42, 85-94

Jellinger, K. and Sturm, K.W. (1971). *Delayed radiation myelopathy in man.* În: *Journal of Neurological Science* 14, 389-93.

Mehta, A.C. and Baker, R.N. (1970). *Persistent neurological deficits in heat stroke.* În: *Neurology*, Minneapolis 20, 336-40.

Petty, P.G. and Parkin G. (1986). *Electrical injury to the central nervous system.* În: *Neurosurgery* 19, 282-4.

Stefanini, M. (1975). *Heat stroke.* În: *Handbook of clinical neurology: injuries of the brain and skull.* Part 1, (ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn), Vol 23, pp. 669-82. Elsevier, New York.

21. Complicaţiile neurologice ale bolilor sistemice

M.J.G. HARRISON
(*Traducerea: Mihai Apostol, Virgil Apostol*)

Multe boli multisistemice şi neoplazice produc complicaţii neurologice importante. În unele, cauza este atribuită unor vasculite (cazul colagenozelor) în altele, infiltraţiilor granulomatoase (cazul sarcoidozei), iar în altele invaziei metastatice (cazul neoplaziilor). Deseori. mecanismul de apariţie al complicaţiilor neurologice este puţin înţeles, ca, de exemplu, în cazul aşa-numitelor complicaţii non-metastatice ale cancerelor.

În multe cazuri diagnosticul depinde de corecta identificare a bolii sistemice, dar de multe ori implicaţiile neurologice pot constitui motivul iniţial al prezentării la medic sau pot chiar rămâne manifestări clinice unice. Cunoaşterea acestor sindroame devine astfel importantă.

Bolile reumatice autoimune (colagenozele)

Aceste boli pot afecta sistemul nervos central sau periferic prin intermediul unor microinfarcte datorate proceselor vasculitice care lezează vasele mici. O combinaţie de semne neurologice care implică atât sistemul nervos central cât şi sistemul nervos periferic la acelaşi pacient şi în acelaşi timp va ridica suspiciunea unei astfel de suferinţe. În sistemul nervos central pentru vasculită este sugestivă combinaţia unor semne de suferinţă cerebrală difuză sau de encefalopatie cu unele semne de focar, iar în sistemul nervos periferic o neuropatie parcelară sau mononevrite multiplex.

Lupusul eritematos sistemic

Este probabil cea mai comună boală de colagen autoimună, afectând cel mai adesea sexul feminin în perioadă de fertilitate. Este în mod special frecventă la femeile de culoare din America de Nord şi Centrală. Între 1/3 şi 1/2 dintre pacienţi au probleme neurologice, cele mai multe datorate unei vasculite a sistemului nervos central care afectează vasele mici cu diametrul de aproximativ 100μm. Aceste vase sunt sediul unor necroze fibrinoide şi a unor îngroşări proliferative ale pereţilor lor. Totuşi, post-mortem, se pot observa microinfarcte fără vasculită asociată. Rolul depoziltelor de complexe antigen-anticorpi (în plexurile coroide, de exemplu) este incert.

Osler a descris atacuri recurente de hemiplegie la un medic tânăr care ulterior a făcut nefrită şi astfel de episoade asemănătoare ictusurilor ischmice în emisferele cerebrale sau în trunchiul cerebral nu sunt rare. Mai frecvente sunt modificările mentale care probabil că afectează 50% dintre pacienţi. Acestea pot fi de tip depresie, manie, psihoză schizoidă cu halucinaţii, paranoia şi chiar cu catatonie. Starea mentală nu se poate deosebi de psihoza cortizonică dacă pacientul este sub un asemenea tratament în scopul tratării bolii de bază. Testele psihometrice arată existenţa unor tulburări cognitive la 2/3 dintre pacienţi.

Modificările focale EEG, leziunile în substanţă albă decelate la RMN şi anomaliile LCR sunt argumente importante în favoarea lupusului cu afectarea sistemului nervos central.

În cele din urmă, crizele comiţiale apar la peste 1/3 din cazuri şi sunt datorate probabil microinfarctelor. Ele pot răspunde la medicaţie cortizonică. O posibilitate de confuzie apare atunci când un pacient epileptic face un sindrom de lupus eritematos indus de medicaţia anticonvulsivantă.

Coreea a fost, de asemenea, semnalată şi ea nu se poate distinge de cea datorată febrei reumatice sau de cea asociată cu folosirea contraceptivelor orale. Ea este asociată cu anticorpi antifosfolipidici (a se vedea mai jos).

Microinfarctele medulare pot rareori produce în mod brusc paraplegii cu nivel de sensibilitate şi implicare sfincteriană. Glicorahia poate fi scăzută. În mod obişnuit, recuperarea este modestă. Tendinţa de microinfarctare la nivelul trunchiului cerebral, a măduvei spinării şi a nervului optic poate produce un aspect clinic asemănător sclerozei multiple iar LCR poate conţine IgG oligoclonal. Trăsăturile sistemice ale bolii cu artrite, leziuni cutanate, alopecie, afectări pleurale, fenomen Raynaud şi nefrite contrbuie la diagnosticul diferenţial cu scleroza multiplă.

Implicarea mai rară a sistemului nervos periferic poate apărea ca o neuropatie cu expresie clinică variabilă (fig. 21.1). Microinfarctarea nervilor periferici poate produce o mononevrită multiplex sau o neuropatie difuză. Mai rar, un debut acut poate aminti de un sindrom neuropatic Guillain-Barre. Polimiozita trebuie diferenţiată de o miopatie cortizonică prin EMG, măsurarea enzimelor serice (creatinkinaza) şi/sau biopsie musculară. A fost descrisă o asociere cu miastenia gravis peste limitele unor coincidenţe întâmplătoare.

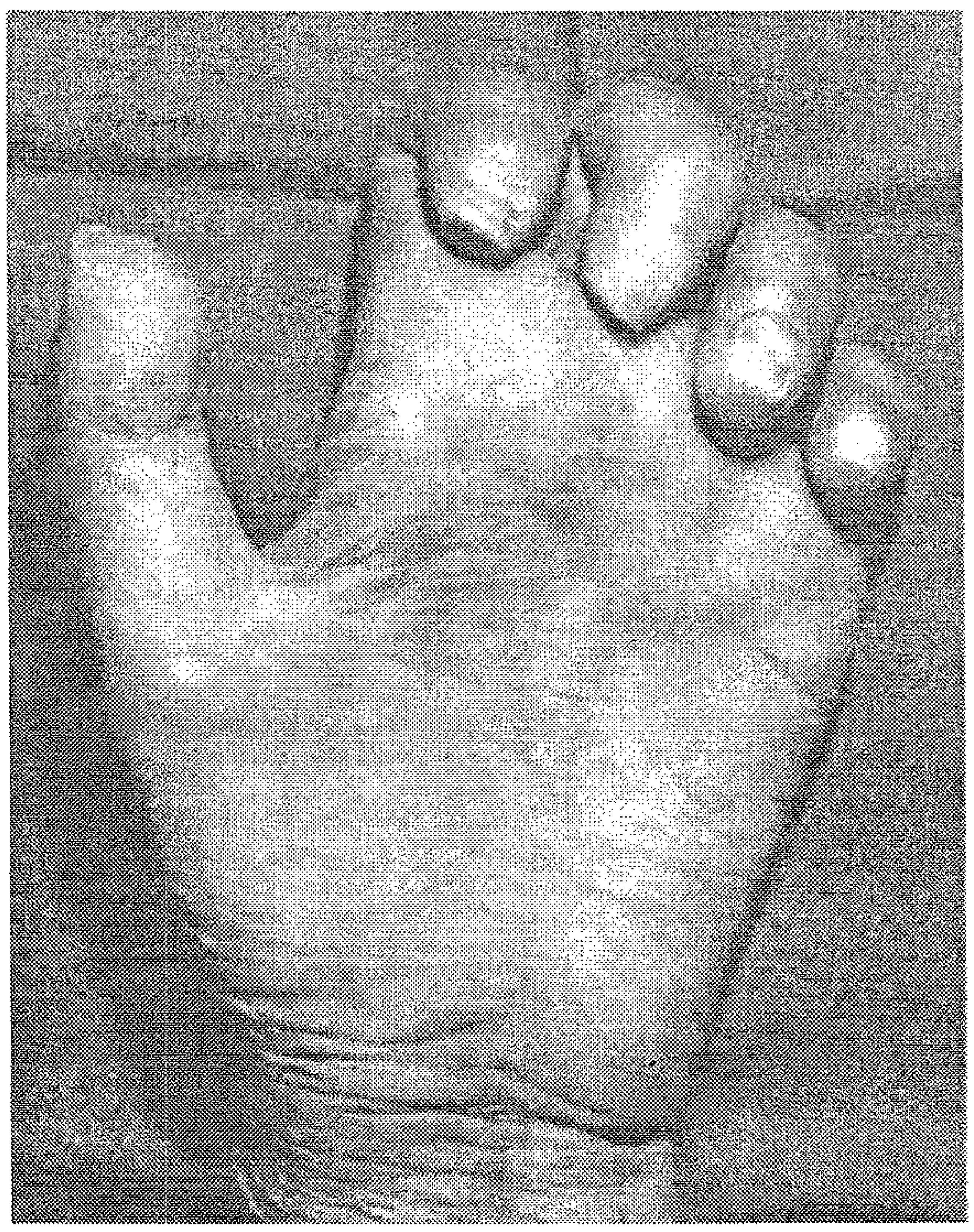


Fig. 21.1. Mână cu deformaţie în gheară datorată combinaţiei leziunilor de nerv median şi ulnar într-un caz de vasculită, probabil manifestare a unui lupus eritematos sistemic.

Diagnostic

În mod obişnuit, EEG arată anomalii nespecifice iar examenul LCR arată o albuminorahie şi o celularitate crescute, deşi nu există semne clinice de meningism. Nivelul comple-mentului în LCR poate fi scăzut, dar speranţa că această modificare ar putea fi un marker confident al bolii nu este împlinită. CT cerebrală poate ilustra infarcte, hemoragii sau, mai frecvent, atrofii cerebrale. Metabolismul oxidativ cerebral măsurat prin tomografia cu pozitroni (PET) arată tulburări parcelare în masa cerebrală; aceste modificări necesită confirmări în continuare.

RMN poate arăta mici leziuni pe imaginile ponderate în T_2. Ele sunt situate predominant în substanţa albă şi sunt similare cu leziunile din scleroza multiplă. Deseori, aceste leziuni sunt subcorticale şi nu periventriculare şi lipseşte orientarea radiară frecvent observată în scleroza multiplă.

În mod esenţial, diagnosticul rămâne să fie stabilit pe plan clinic având în vedere implicările multisistemice şi sprijinit de prezenţă anticorpilor anti-ADN şi cardiolipinici. Afectarea concomitentă a sistemului nervos central şi periferic constituie un motiv de a suspecta această boală. Afectarea sistemului nervos central, de obicei evidentă în primul an de boală, are un prognostic iniţial bun. Pentru aceste afectări sunt recomandate tratamente conservatoare, dacă ele nu sunt însoţite de complicaţii severe. Aceste tratamente includ corticoizii, de obicei combinaţi cu agenţi citotoxici; se poate încerca plasmafereza.

Complicaţiile lupusului eritematos sistemic

Acestea pot avea răsunet asupra sistemului nervos central. Insuficienţa renală poate determina apariţia durerii de cap, a confuziei, somnolenţei, tremorului, miocloniilor şi crizelor convulsive. Hipertensiunea poate fi responsabilă de semne neurologice focale, dureri de cap, crize sau, în cazul encefalopatiei hipertensive, poate apărea coma. Tendinţa la infecţii include posibilitatea apariţiei meningitei iar emboliile pot fi provocate de o endocardită Libman-Sacks. Două complicaţii hematologice provoacă sechele neurologice importante.

Anticorpii antifosfolipidici

Aceşti anticorpi nu sunt rari la pacienţii cu lupus. Pot fi găsiţi, de asemenea, la pacienţi cu livedo reticularis, avorturi frecvente şi episoade trombotice care nu au şi alte trăsături ale lupusului. Sindromul antifosfolipidic determină apariţia unor fenomene trombotice datorită prezenţei aşa-numitului anticoagulant lupic. Această proteină cu o denumire nepotrivită afectează complexul protrombinic şi sinteza de prostaciclină, determinând apariţia de tromboze venoase profunde, embolii pulmonare şi infarcte cerebrale. Suferinţa trebuie bănuită la pacienţi tineri cu ictusuri cerebrale ischemice şi, mai ales, la cei cu antecedente trombotice sau avorturi repetate. Se recomandă un tratament antitrombotic permanent. De obicei se prescrie warfarină, cu excepţia perioadelor de sarcină când sunt preferate heparina sau aspirina şi prednisonul.

Purpura trombotică trombocitopenică

Această rară complicaţie a lupusului eritematos sistemic este probabil datorată formării de complexe imune. Ea determină o purpură trombocitopenică cu anemie hemolitică, anomalii neurologice, febră şi semne evidente de suferinţă renală. 90% din cazuri au simptome şi semne neurologice de obicei fugace. În faza terminală apar crize convulsive frecvente, febră şi comă iar la autopsie apar numeroase ocluzii ale vaselor mici cerebrale. Evoluţia bolii este în general agresivă dar unii pacienţi pot fi ţinuţi în viaţă prin tratament imunosupresor, antiagregant plachetar şi prin plasmafereză.

Poliarterită nodoasă

Această boală rară dar gravă se caracterizează prin necroza fibrinoidă a mediei cu implicare, prin extensiune, a adventicei şi intimei arterelor de mărime medie şi mică. Acest răspuns inflamator vizibil în cele trei structuri ale peretelui arterial poate fi secundar. Necroza peretelui arterial determină apariţia unor arii de rezistenţă scăzută care sunt determinante pentru apariţia anevrismelor (de unde epitetul "nodoasă"). Vasculita determină apariţia de tromboze, infarcte şi hemoragii. Majoritatea pacienţilor sunt bărbaţi şi au febră, stare generală alterată, artrite, dureri abdominale, boli renale, hipertensiune şi implicări pulmonare, manifestări care apar în combinaţii variabile.

Complicaţiile neurologice sunt obişnuite. 50% dintre pacienţi au o neuropatie periferică şi la autopsie, în 75% din cazuri, apar semne de implicare a vaselor nervilor. O mononevrită multiplex care, deseori, afectează nervul peroneal şi care se manifestă clinic cu aspectul de "picior căzut" poate fi primul semn al bolii. Suferinţele izolate ale nervilor pot deveni manifeste în câteva ore şi au caracter fugace cu remisiuni şi recidive. Neuropatia este mai mult motorie decât senzitivă, afectând mai frecvent membrele inferioare decât pe cele superioare. Mai puţin obişnuită este o polineuropatie mixtă, difuză şi simetrică, acompaniată frecvent de anorexie şi pierdere în greutate. Prin examenul vitezei de conducere pe nerv şi prin biopsie se poate detecta o neuropatie infraclinică. Mai rar pot apărea tulburări de sensibilitate cutanată circumscrise, care au drept cauză afectarea unor ramuri ale nervilor cutanaţi.

Durerile musculare sunt acuzate de mulţi pacienţi şi ele se datorează fie unui sindrom asemănător polimialgiei reumatice, fie polimiozitei; creatinkinaza este crescută iar la biopsia de muşchi se observă arterite şi microinfarcte. Multe din biopsiile musculare rămân însă negative datorită caracterului parcelar al modificărilor.

Manifestările din partea sistemului nervos central sunt proteiforme şi fluctuante în timp. Astfel pot să apară psihoze organice, demenţe, crize convulsive, leziuni focale determinate de ocluzii vasculare, hemoragii subarahnoidiene sau cerebrale. Poate să apară o suferinţă meningeală cu sau fără paralizii de nervi cranieni dar cu o celularitate ridicată în LCR. Măduva spinării este mai rar afectată prin trombozarea arterelor spinale.

Diagnosticul de poliarterită nodoasă poate fi sugerat de febră, scădere ponderală, purpură, artrite, proteinurie, prezenţa de hematii în urină, dureri abdominale prin ischemie intestinală şi de insuficienţa renală. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută şi, de obicei, se găseşte leucocitoză la numărarea elementelor figurate din sânge. Biopsia confirmă diagnosticul şi poate fi obţinută din muşchi, nervi sau rinichi. Polimiozita şi mononevrita multiplex pot răspunde la tratamentul cu steroizi, dar rezultatul nu poate fi prevăzut. Implicarea sistemului nervos central nu este prea frecventă dar are un prognostic prost.

Sclerodermia

Această colagenoză afectează mai ales sexul feminin. Este o boală rară; în Marea Britanie apar circa 2,7 cazuri noi pe an la

1 milion de locuitori. Este o boală cu expresie clinică mai severă la negri. Se manifestă ca o scleroză întinsă și progresivă care afectează pielea, plămânii, rinichii, tubul digestiv superior și miocardul. Boala Raynaud și înțepeniri dureroase ale mâinilor sunt trăsăturile de debut ale bolii împreună cu oboseala și durerea de cap. Peste 5% din cazuri au tulburări de motilitate esofagiană și mulți au pe radiografia pulmonară umbre reticulare. Hipertensiunea pulmonară progresivă și insuficiența de cord drept apar mai târziu, în cursul bolii. Afectarea renală este obișnuită aducând cu ea un prognostic prost. Totuși, evoluția progresivă nu este o regulă și la unii pacienți această boală poate chiar regresa.

S-a estimat că 10–15% dintre pacienții cu sclerodermie au și o formă de miozită care se manifestă prin scăderea forței proximale la nivelul membrelor. Scăderea de forță musculară și amiotrofiile musculaturii cefei pot fi foarte evidente. Nivelul seric de creatinkinază este ridicat iar examinările EMG arată anomalii de unitate motorie împreună cu activitate de inserție și potențiale de fibrilație. În aceste cazuri se recomandă tratamentul cu corticosteroizi. La alți pacienți nivelul seric de creatinkinază este normal sau aproape normal iar examanul EMG este sugestiv pentru o miopatie și mai puțin pentru o miozită, caz în care terapia corticosteroidiană este puțin probabil să fie de vreun folos.

Pot să apară leziuni ale nervilor cranieni cu pierderea sensibilității cutanate pe teritoriul nervului trigemen și senzația de durere la acest nivel. Această tulburare poate să se instaleze insidios și să fie acompaniată de afectarea nervului facial care mimează o paralizie de tip Bell. Neuropatia trigeminală poate preceda orice alt semn al bolii. Aceste leziuni de nervi cranieni pot fi datorate sclerozelor perineurale sau microangiopatiilor. O neuropatie periferică asemănătoare cu cea văzută în artrita reumatoidă și un ictus ischemic datorat îngustării progresive a arterei carotide la nivel cervical sunt complicații rare. S-au mai descris demența și un aspect pseudotabetic datorat degenerărilor cordoanelor medulare posterioare.

Artrita reumatoidă

Aprecierea complicațiilor neurologice este dificil de făcut datorită deformărilor și durerilor articulare. Scăderea de forță și atrofiile mușchilor pot fi datorate lipsei de folosire a segmentelor afectate ca și neuropatiei iar pentru a face diferențierea între aceste cauze trebuie să se recurgă la examinării EMG.

La unul din trei pacienți apare scăderea de forță musculară. În unele cazuri, aceasta se datorează miopatiei cortizonice cu atrofie de fibre de tip II, dar același aspect histologic este găsit și la pacienții care nu au primit steroizi ("miopatia reumatică"). Mai rar, biopsia musculară arată o miozită inflamatorie. Modificările histologice minime sunt mai frecvente, dar patogenia lor nu este pe deplin înțeleasă.

La unii pacienți, mai ales la cei cu stigmate cutanate de vasculită, apare o neuropatie periferică care este predominant motorie și mai net exprimată la nivelul membrelor inferioare dar care, ocazional, pe lângă scăderea de forță musculară și amiotrofii poate produce tulburări de sensibilitate la toate modalitățile acesteia. Pacienții au de obicei artrite vechi, noduli cutanați, semne cutanate de leziuni vasculitice, scădere ponderală și febră, precum și un titru înalt de factor reumatoid. Mult mai mulți pacienți au semne de neuropatii compresive (de încarcerare), de exemplu suferință de nerv median din cauza unui tunel carpian compromis de modificările reumatoide sau de nerv ulnar încarcerat la nivelul cotului. Atrofiile mușchilor mici ai mâinii pot fi datorate astfel nefolosirii datorate unor modificări articulare distructive, neuropatiei de nerv ulnar și median sau neuropatiei periferice, distincția fiind făcută prin examen EMG și testarea vitezelor de conducere pe nervii interesați. Pallis și Scott au atras atenția asupra unei neuropatii digitale neobișnuite la bolnavi cu artrită reumatoidă. Testările sensibilității pot releva hipoestezie algică restrânsă numai la fața mediană sau laterală a unui deget.

Prognosticul pentru implicațiile nervilor periferici este bun, mai ales în leziuni solitare de nerv deși uneori este necesară o decompresie chirurgicală. Se pot obține oarecare recuperări în cazul neuropatiei predominant senzoriale dar nu și în cazul neuropatiei mixte severe sau a mononevritei multiplex, care par să fie rezultatul unor procese vasculitice agresive. Acești pacienți sucombează în mod obișnuit prin septicemii sau prin efectele leziunilor arteriale coronare sau mezenterice.

Seriografiile radiologice ale coloanei cervicale arată că pacienții seropozitivi pantru factorul reumatoid IgM și mai ales femeile sub tratament cortizonic tind să dezvolte subluxație atlanto-axială sau subaxială (fig. 21.2). Aceste modificări și mișcările de verticalitate ale odontoidei sunt rezultatul deteriorărilor ligamentare și ale decalcefierilor osoase (de exemplu ale osului occipital). Aceste modificări de coloană cervicală au implicații neurologice: reflexele tendinoase sunt vii la membrele superioare iar în stadii tardive poate să apară o mielopatie periculoasă. În aceste împrejurări, pacientul poate avea o paraplegie sau atrofii ale mușchilor mâinii cu pierderea sensibilității dureroase la acest nivel. Durerile radiculare occipitale (C_2) apar des. Dacă odontoida este deplasată în sus, pot să apară nistagmusul și dizartria care să se adauge semnelor neurologice de compresie cervicală înaltă. Imobilizarea externă sau internă este esențială dar este dificilă și deseori riscantă.

Foarte rar, sistemul nervos central este afectat de vasculite care pot provoca crize convulsive, modificări cognitive sau semne focale. Aceleași manifestări pot fi provocate de nodulii reumatoizi.



Fig. 21.2. Vedere radiografică laterală a coloanei cervicale la un pacient cu un istoric lung de artrită reumatoidă care ilustrează o dislocare atlanto-axială cu separare largă între arcul atlasului și odontoidă (prin bunăvoința Dr. M. Chapman).

Sindromul Sjögren

Este un sindrom caracterizat prin infiltrate limfocitare ale glandelor lacrimale şi salivare la un pacient cu o boală de ţesut conjunctiv, de obicei, artrită reumatoidă sau lupus eritematos sistemic. În unele cazuri nu se decelează boala de bază, colagenoza. Cheratoconjunctivita sicca poate să fie acompaniată de xerostoma ("gura uscată") şi de mărirea în volum a glandelor salivare. 90% din pacienţi sunt femei. O arterită asociată poate determina apariţia unei neuropatii trigeminale izolate, cum se poate observa şi în scleroza sistemică progresivă, iar 10% dintre pacienţi suferă de o polineuropatie senzitivă distală uşoară. Tulburările psihice sunt cele mai obişnuite manifestări ale determinărilor în sistemul nervos central.

În unele zone s-a remarcat o formă mai floridă a determinărilor cerebrale care mimează din punct de vedere clinic scleroza multiplă, dar astfel de cazuri nu au fost observate în Marea Britanie.

Sarcoidoza

Această boală sistemică este definită anatomo-patologic prin apariţia unor formaţiuni granulomatoase în multe organe. O meningoencefalită granulomatoasă stă la baza multor manifestări neurologice, dar formaţiuni granulomatoase confluente pot produce leziuni expansive în sistemul nervos central.

Leziunile nervilor cranieni şi neuropatiile pot apărea precoce în această boală. Nervii II şi VII sunt cei mai frecvent afectaţi, astfel încât sarcoidoza trebuie suspectată ori de câte ori se observă o paralizie facială de tip periferic (Bell) bilaterală, asociată cu nevrită optică. Mai pot fi observate disfagia, surditatea şi paralizia corzilor vocale. Aceste suferinţe de nervi cranieni pot fi tranzitorii. Diagnosticul este sugerat de coexistenţa modificărilor intratoracice şi a unor boli oculare cum ar fi uveita sau creşterea în volum a glandelor lacrimale. Din cauza granulomatozei apărută în meninge, pot fi văzute, de asemenea, leziuni radiculare spinale sau craniene. LCR este în mod obişnuit anormal, cu pleiocitoză limfocitară, albuminorahie crescută şi, la aproximativ 1/3 din cazuri, cu glicorahie scăzută. În LCR pot fi decelate IgG oligoclonale, fapt care ridică suspiciunea de sceroză multiplă.

Târziu, în evoluţia bolii, poate fi implicat şi sistemul nervos central mai ales prin aria hipotalamo-hipofizară, ceea ce poate provoca diabet insipid, amenoree sau somnolenţă. Înaintea efectuării biopsiei, formaţiunea tumorală nu poate fi deosebită de un gliom. Determinările din sistemul nervos central sunt de obicei cronice. Când ele apar fără boala sistemică, diagnosticul depinde de datele furnizate de CT sau RMN (fig. 21.3), de modificările lichidiene şi de testul Kveim care este pozitiv în 75% din cazuri. Biopsia hepatică, din ganglionii limfatici sau din muşchi poate avea, de asemenea, valoare diagnostică chiar la bolnavii fără simptome sau semne hepatice, ganglionare sau musculare. Ocazional, pacienţii pot dezvolta o miopatie, caz în care biopsia musculară decelează granulomatoza.

Este bine de încercat tratamentul cortizonic fără să se poată preciza eficienţa sa. S-a sugerat că prognosticul pentru leziunile nervoase periferice este mai bun decât pentru cele centrale.

Sarcoidoza sistemică poate determina apariţia unor simptome neurologice prin hipercalcemia care o însoţeşte. Astfel pot să apară confuzia, iritabilitatea sau scăderile de forţă musculară proximală care trebuie diferenţiate de efectele sarcoidozei *per se*.

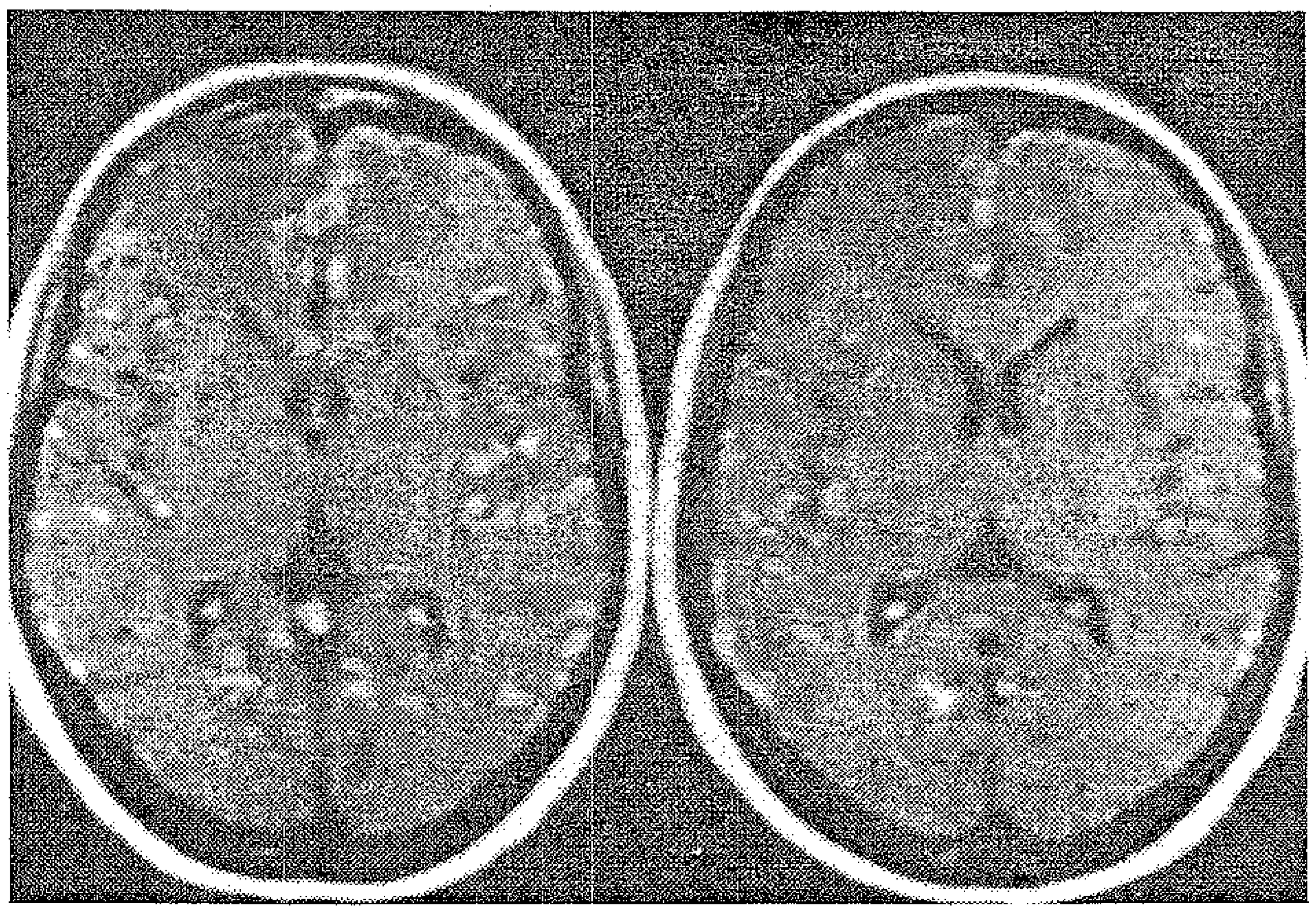


Fig. 21.3. Imagine RMN care arată focare mici, vizibile în ponderarea T_1, după injectare de gadolinium - DTPA la un bolnav cu sarcoidoză cerebrală simptomatică.

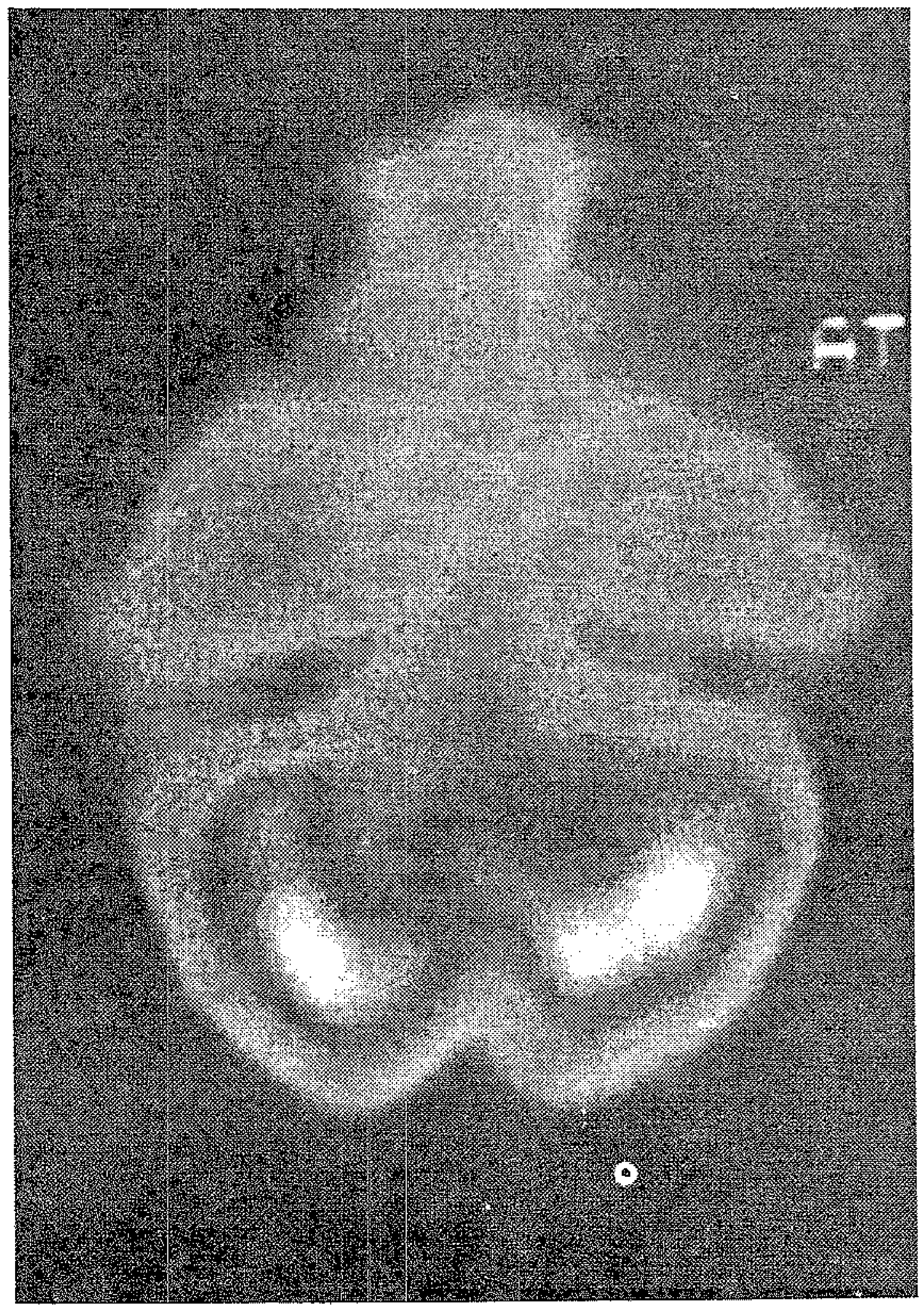


Fig. 21.4. Imagine SPECT (single photon emission tomography) după injectarea cu $99Tc^m$ - hexametilpropilenoxim, la un pacient cu boală Behçet care arată o asimetrie marcată de flux sanguin cerebral regional în fosa posterioară datorată unei leziuni recente de trunchi cerebral localizată în stânga.

Sindromul Behçet

Behçet, un dermatolog turc, a descris un sindrom cu o triadă simptomatică recurenţială, constând în ulceraţii orale, genitale şi uveită. Artritele şi modificările cutanate ca eritemul nodos sunt, de asemenea, semne frecvente iar determinările în sistemul nervos

apar la 10–15 % dintre pacienți. Cum complicațiile neurologice au tendință la recurență, cu perioade de remisie, diagnosticul diferențial cu scleroza multiplă devine deseori necesar. Sindromul Behçet produce hemiplegii sau paralizii pseudobulbare mai frecvent decât scleroza multiplă, este asociat cu o viteză de sedimentare a hematiilor crescută iar în LCR există o ușoară pleiocitoză limfocitară. O dată cu fiecare recurență neurologică, apar simptome sistemice ca ulcerații bucale și genitale, dureri articulare, uveită și tromboze vasculare. Episoadele cu recurențe în trunchiul cerebral pot fi confundate cu atacurile vasculare cerebrale recurente. Modificările anatomo-patologice responsabile de suferințele focale neurologice includ necroze și demielinizări urmate de cicatrizări. Unele vase sunt, de asemenea, sediul unui infiltrat inflamator. Alte aspecte clinice ale bolii ca, de exemplu, cefaleea cu edem papilar, reflectă prezența unei meningoencefalite sau a unei tromboflebite cerebrale. Examenul LCR arată deseori o pleiocitoză. Neexistând teste specifice, diagnosticul se bazează pe câteva date cardinale între care se notează un istoric îndelungat cu afte bucale, genitale și uveită; complicațiile neurologice fiind tardive, nu se includ în datele cardinale. Pacienții trebuie întrebați în mod direct despre afte și ulcerații oro-genitale, pentru că ei sunt de obicei acomodați cu existența lor și pot scăpa relatărilor anamnestice spontane. CT, RMN și SPECT (fig. 21.4) pot arăta leziuni nespecifice sau aspecte de tumoră. O dată stabilit diagnosticul de sindrom Behçet, trebuie încercată corticoterapia. Puțini pacienți mor din cauza determinărilor neurologice.

Granulomatoza Wegener

Este o formă rară de vasculită necrozantă a tractului respirator superior și inferior cu formare de granuloame, de obicei, acompaniată de glomerulonefrită. Ulcerațiile mucoasei nazale sunt frecvente și deseori pacienții vin la medic pentru sinuzite hemoragice sau infiltrate pulmonare. Radiografia pulmonară arată infiltrate difuze sau opacități nodulare deseori asemănătoare metastazelor pulmonare. Diagnosticul se bazează pe biopsia mucoasei nazale, pulmonare sau renale. Într-un sfert din cazuri coexistă afectarea sistemului nervos. Vasculita determină tulburări ale sistemului nervos central sau ale nervilor periferici când este realizat aspectul clinic de mononevrită multiplex. Mai puțin comună este afectarea orbitară prin nazofaringe care determină suferințe din partea nervilor cranieni din zonă. Tratamentul modern se face prin combinarea steroizilor cu agenți citotoxici, de obicei ciclofosfamidă.

Bolile maligne

La 1 din 5 pacienți cu cancer generalizat apar semne de suferință din patea sistemului nervos central. Metastazele se dezvoltă deseori în creier sau în spațiile epidurale și la moarte, 10–20% din victimele cancerului fiind găsite cu metastaze cerebrale (fig. 21.5). Alți pacienți cu semne sau acuze neurologice suferă din cauza efectelor adverse ale medicației antineoplazice, fie că este vorba de radioterapie, fie de chimioterapie. La un al treilea grup, aspectele neurologice nu sunt legate de răspândirea tesutului malign. La acest grup, mecanismul de producere a complicațiilor neurologice este puțin înțeles, deși unele dintre acestea se produc la pacienți imunodeficitari la care apar infecții oportuniste. La alți pacienți apar complicații neurologice non-metastatice sau "la distanță" ale cancerului. Aceste manifestări sunt produse atât de limfoame cât și de cancere, dar există importante diferențe între cele două situații.

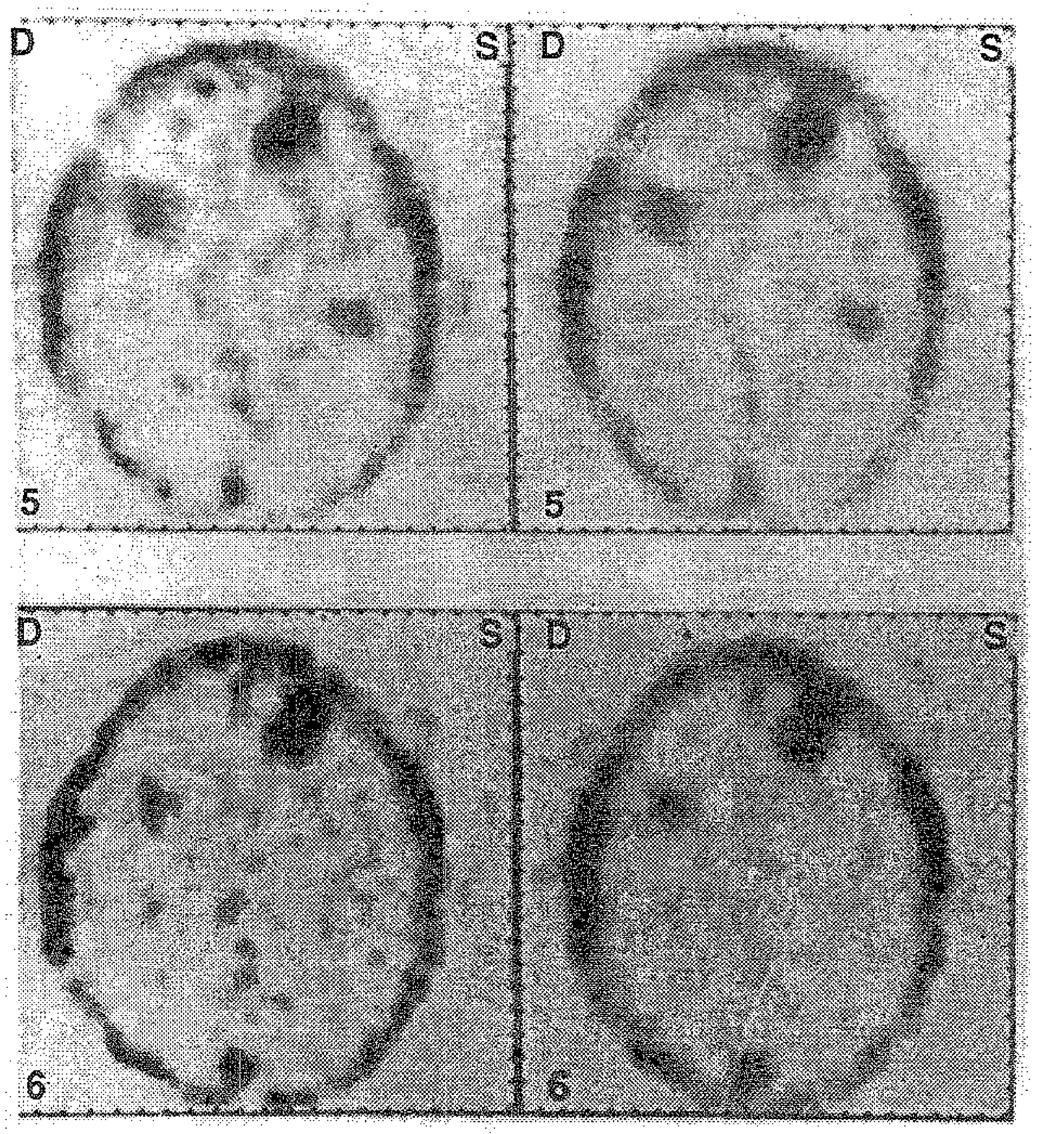


Fig. 21.5. Scintigrafie cerebrală după injectarea de 99Tc^{m} glucoheptonat care arată metastaze multiple de la un carcinom de sân (prin bunăvoința Dr. P. Ell).

Limfomul

Limfoamele generalizate determină rar depozite intracerebrale, dar compresiile medulare datorate unor formațiuni epidurale apar în până la 5% din cazuri. Durerea locală vertebrală este obișnuită și deseori acompaniată de dureri radiculare. Cei mai mulți pacienți au depozite limfomatoase situate între regiunea cervicală medie și toracală medie. Primele semne neurologice pot fi abolirea reflexelor abdominale și extensia plantară bilaterală, iar diagnosticul trebuie stabilit în stadii precoce prin RMN sau prin mielografie în vederea instituirii rapide a tratamentului cu cortizon și radioterapie. Mai târziu apar tulburările de sensibilitate, scăderea forței musculare și tulburări sfincteriene, uneori cu instalare acută manifestată prin șoc spinal (hipotonie musculară, areflexie). O dată paralizia instalată sunt puține șanse de recuperare.

Deși masele limfomatoase cerebrale sunt rare, depozitele din nazofaringe și din orbite nu sunt neobișnuite, mai ales în limfoamele non-Hodgkiniene (fig. 21.6). Pacienții se prezintă la medic pentru o exoftalmie sau pentru pareze de nervi din zonele învecinate.

O masă tumorală locală trebuie să fie decelată clinic și radiologic pentru a diferenția o leziune extracraniană de o meningită limfomatoasă care poate și ea să determine paralizii de nervi cranieni. În cazul din urmă, durerea de cap și vărsăturile sunt pregnante iar citologia din LCR are valoare diagnostică. Dacă nu sunt văzute celule cu valoare diagnostică, mielografia sau RMN arată uneori prezența nodulilor. Astfel de pacienți necesită radioterapie și chimioterapie intratecală. Examenul CT trebuie să preceadă puncția lombară.

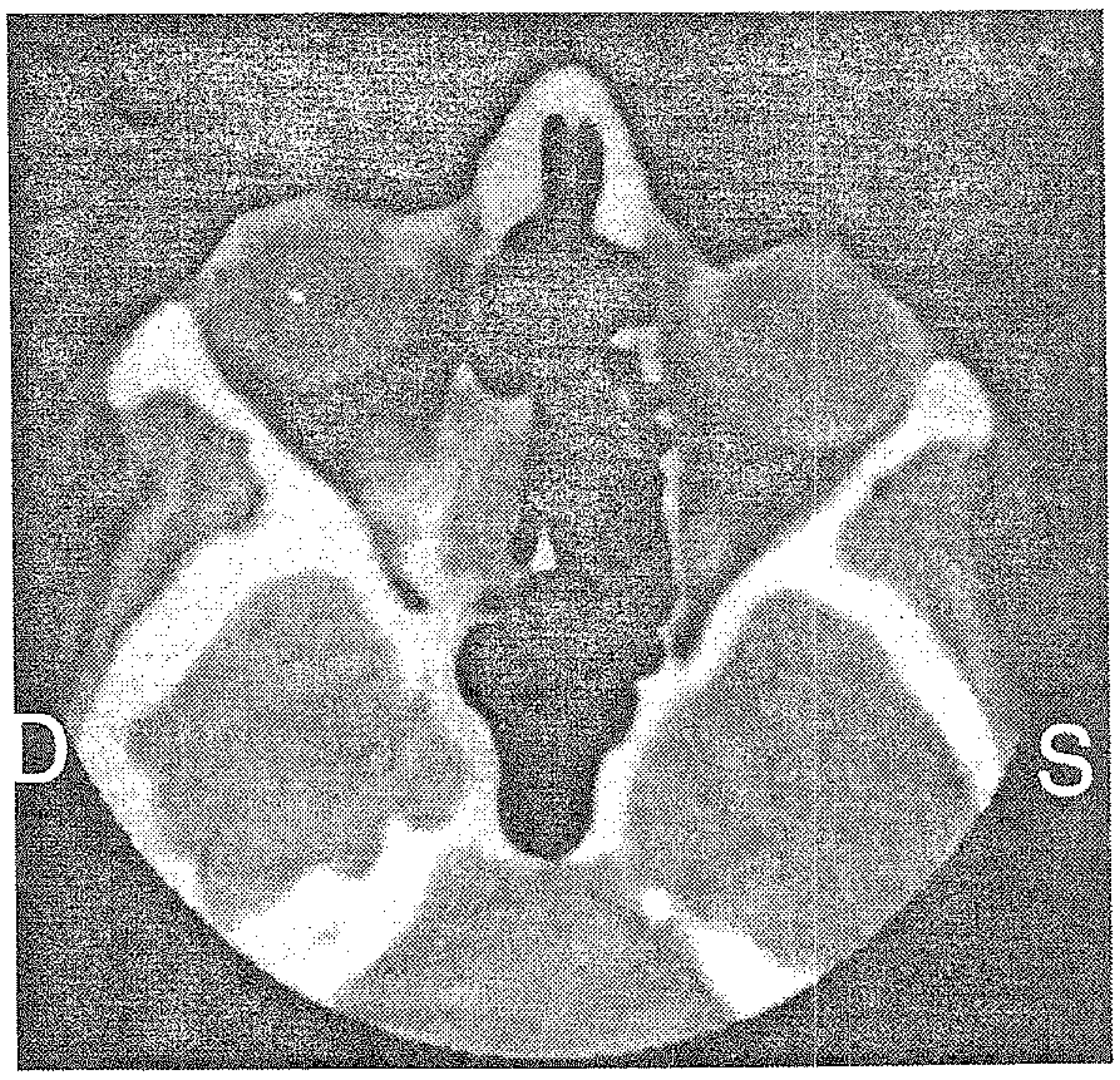


Fig. 21.6. Imagine CT pe care se vede o masă de țesut în partea stângă a nazofaringelui care obliterează trecerea aerului. Pacientul s-a prezentat cu o paralizie de nerv VI. Biopsia a confirmat că tumoarea nazofaringiană este un limfom non-Hodgkinian

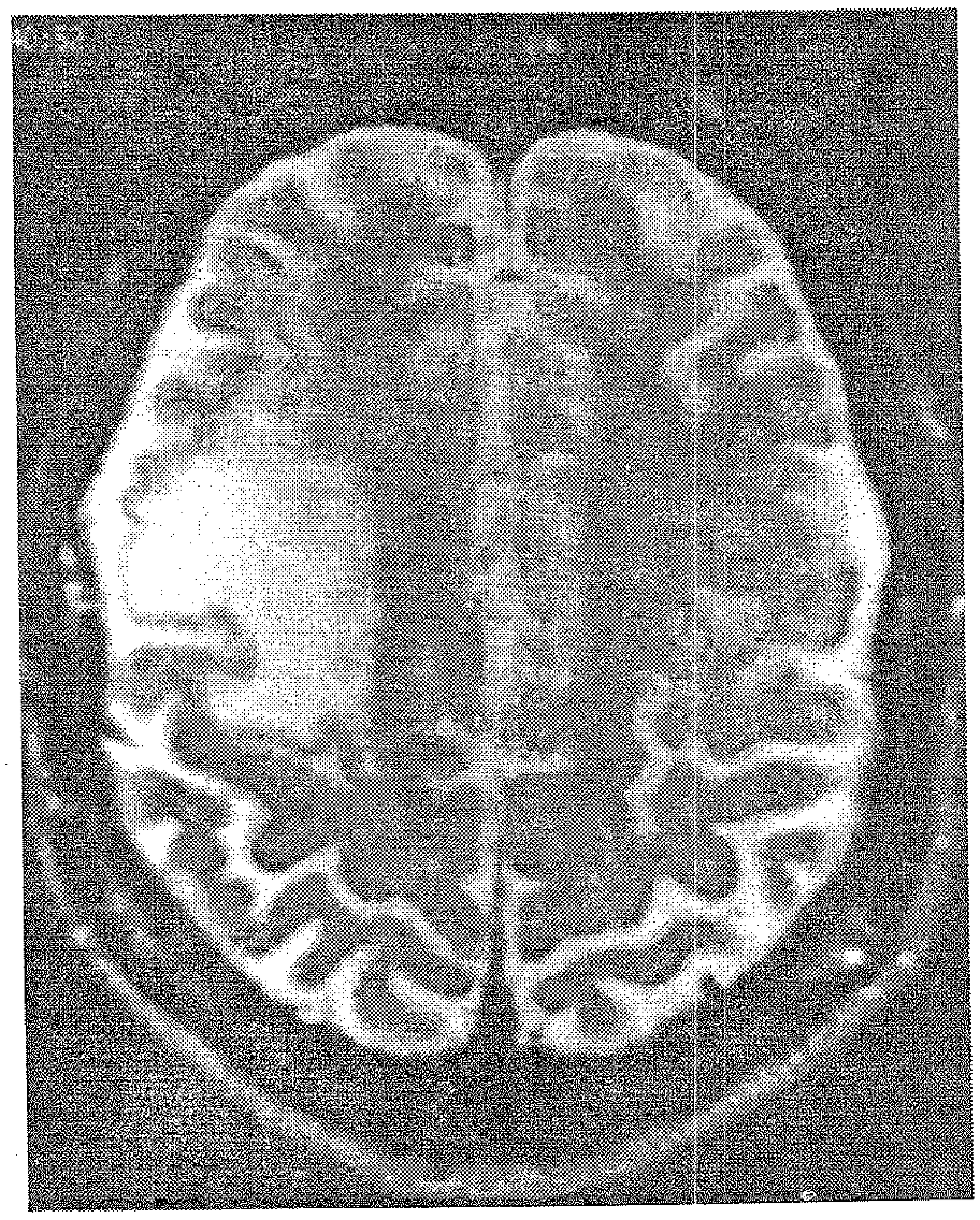


Fig. 21.7. Imagine RMN ponderată în T_2 care arată o arie mare de hipersemnal în substanța albă a emisferei cerebrale stângi datorată unei leucoencefalopatii multifocale progresive confirmată prin biopsie într-un caz de SIDA.

În limfoame, infecțiile oportuniste sunt frecvente, determinând apariția de meningite cu sau fără hidrocefalie sau abcese cerebrale. Din punct de vedere etiologic trebuie luate în considerație listerioza, herpes zoster, criptococoza, toxoplasmoza, cocidiomicoza și aspergiloza cu testările corespunzătoare pentru decelarea de anticorpi în LCR. O invazie particulară cu virus papova - like poate produce tulburări emisferice uni- sau bilaterale progresive cu tulburări de vedere, hemipareze și modificări mentale. Imaginile CT arată modificări hipodense în substanța albă, neinfluențate de substanța de contrast, iar imaginile RMN arată arii de hipersemnal pe imaginile ponderate în T_2 care nu au efect de masă.

Această condiție numită leucoencefalopatie multifocală progresivă este rapid fatală în majoritatea împrejurărilor (fig. 21.7) (vezi și subcapitolul 15.2). Alternativ poate apărea o suferință encefalitică cu modificări mentale, ajungând până la demență sau la stări amnestice severe. Deși există modificări inflamatorii concentrate uneori în structurile limbice, nu au putut fi încă identificați agenții infecțioși responsabili pentru acestă condiție patologică. Crizele convulsive sugerează posibilitatea mai rară a existenței unei tumori limfomatoase intracerebrale.

Și alte complicații nonmetastatice pot fi observate la pacienții cu limfoame. O ataxie cerebeloasă subacută poate provoca invalidări grave în câteva luni. Pot fi întâlnite neuropatii periferice variate, mergând de la o suferință acută de tip Guillain-Barré până la o neuropatie mixtă foarte asemănătoare cu cea diabetică. Atrofii musculare asimetrice cu scăderea de forță musculară și fasciculații apar frecvent în asociere cu limfoame; în aceste cazuri, responsabilă este afectarea motoneuronilor din coarnele medulare anterioare, existând asocieri cu modificări cordonale posterioare deși tulburările de sensibilitate sunt ușoare. Când apare o neuropatie senzitivă subacută cu tulburarea preferențială a simțului mioartrokinetic, ea este datorată infiltrării ganglionilor rădăcinilor dorsale cu celule mononucleare. Polimiozitele și mielopatiile necrotice sunt alte sindroame paraneoplazice care pot fi obsevate.

Limfoamele primitive ale sistemului nervos central erau formațiuni tumorale ale creierului puțin obișnuite înainte de apariția sindroamelor de imunodeficiență dobândită (SIDA). De la prima descriere a acestui sindrom, în 1981, s-a descris un număr mereu în creștere de tumori cu celule B care afectează exclusiv sistemul nervos central. Durerea de cap, crizele convulsive, tulburările mentale și deficitele neurologice sunt datorate unor mase tumorale intracerebrale probate de CT sau RMN. Biopsia este necesară pentru diagnostic. Leziunea este radiosensibilă, dar mulți pacienți sunt sever imunodeprimați iar prognosticul suferinței lor este sumbru.

Carcinoamele

Metastazele

În cazul carcinoamelor, metastazele cerebrale (fig. 21.5) predomină, afectând de exemplu, 20–40% dintre pacienți cu cancer bronșic. Aproape orice tumoare primară poate metastaza în creier și, o dată cu creșterea perioadei de supraviețuire prin tratamente moderne, s-a constatat că și cele mai neobișnuite tumori pot provoca determinări cerebrale secundare. Cele mai obișnuite surse de metastaze cerebrale sunt tumorile de plămân, de sân, de testicule și de piele (melanoamele). Debutul nu este diferit de cel al tumorilor intracerebrale primare până când, cu prilejul investigațiilor, nu se decelează și alte leziuni canceroase. Metastazele multiple sunt mai frecvente decât cele unice, iar creierul este rareori sediul unic al răspândirii neoplazice. Scintgrafia, CT și RMN sunt metode de investigație paraclinică adecvate. Chirurgia poate fi indicată în cazul unei determinări unice în fosa posterioară pentru împiedicarea producerii vertijelor și a vărsăturilor, iar radioterapia și corticoterapia pot adăugă vieții câteva luni calitativ bune.

Uneori, metastazele au sediul în baza craniului și se manifestă cu semne de suferință din partea nervilor cranieni sau pot avea sediul în vertebre și au ca manifestare sindroame compresive medulare. În cazurile din urmă, radiografiile simple pot deseori arăta erodări de pediculi vertebrali. RMN sau mielografia sunt, de obicei, necesare pentru stabilirea planului terapeutic.

Radioterapia și corticoterapia sunt indicate la astfel de pacienți dacă tumoarea este radiosensibilă, dar uneori devine necesară laminectomia, mai ales atunci când nu apar semnele favorabile ale tratamentelor amintite mai sus sau când nu există diagnosticul tipului de tumoare stabilit prin biopsie. O meningită carcinomatoasă care determină apariția unor paralizii multiple de nervi cranieni poate fi determinată de limfoame. Infecțiile oportuniste pot, de asemenea, să apară iar leucoencefalopatia multifocală progresivă este rară.

Complicații nonmetastatice

Complicațiile nonmetastatice sunt mai obișnuite. Astfel, o ataxie progresivă subacută cu invalidare severă poate apărea mai ales în cazul unor cancere bronșice, de sân sau de ovar. La pacienții cu cancere bronșice, poate să apară o neuropatie periferică deseori terminală. Scăderea de forță musculară la nivelul membrelor poate fi datorată cașexiei sau unei neuropatii sau pot apărea tablouri clinice mixte în care trăsăturile miopatice (scăderea de forță musculară proximală) sunt asociate cu cele neuropatice (absența reflexelor tendinoase). Un sindrom neurologic particular poate fi datorat unei neoplazii atunci când el asociază abolirea reflexelor tendinoase (ahiliene) ca urmare a unei neuropatii, cu răspunsuri plantare în extensie, la un pacient cu un sindrom cerebelos. O mielopatie subacută poate determina apariția paraparezei, ceea ce necesită examinare RMN sau mielografie pentru diagnosticul diferențial cu compresiile medulare.

Polimiozita cu sau fără modificări cutanate este deseori asociată cu un neoplasm, mai ales la bărbații peste 50 ani. Scăderea forței musculare proximale se asociază cu dureri și redori musculare, acestea din urmă putând lipsi. Modificările EMG, creșteri ale creatinkinazei serice și o viteză de sedimentare a hematiilor crescută confirmă diagnosticul clinic dar cel de certitudine va depinde de rezultatul biopsiei musculare care arată afectări ale fibrelor musculare și infiltrate inflamatorii. Corticoterapia este utilă, prognosticul pentru termen scurt fiind bun în privința miozitei, dar cel pentru malignitatea care o provoacă rămâne neinfluențat. Atrofiile musculare pot fi datorate și cașexiei.

Rareori poate fi observat un sindrom cu oboseală musculară. Este cazul sindromului Eaton-Lambert în care un proces autoimun afectează eliberarea cuantelor de acetilcolină la nivelul joncțiunilor neuromusculare. Pacienții au o scădere de forță musculară de tip mistenic care afectează mai frecvent musculatura membrelor decât pe cea oculară, ceea ce este în contrast cu tulburările obișnuite observate în miastenia gravis. Diagnosticul poate fi sugerat clinic de scăderea sau absența reflexelor tendinoase care apar după efectuarea unor contracții musculare voluntare repetate. Acest fapt este cel mai bine demonstrat prin stimularea electrică repetitivă a nervului periferic cu înregistrarea potențialelor evocate de acțiune ale mușchilor, care pot crește de 2 până la 6 ori. Forța musculară poate fi ameliorată cu guanidină.

Unii pacienți canceroși dezvoltă o encefalită care afectează ariile limbice (cu amnezie, halucinații și epilepsie), măduva spinării sau ganglionii spinali dorsali (cu apariția unei ataxii senzitive) cum se descrie în cazul limfoamelor. Aceste sindroame pot fi însoțite de un răspuns celular în LCR. Nu există tratamente specifice. Au fost identificați anticorpi anticelule din ganglionii spinali sau anticelule Purkinje, aceste encefalomielite fiind considerate deci urmarea unor procese autoimune. Opsoclonusul (mișcările haotice ale globilor oculari) și miocloniile pot complica neuroblastoamele la copil.

Bolile vasculare pot fi datorate unei endocardite marantice care apare mai ales în cazul unor carcinoame pulmonare. Ecocardiografia poate pune în evidență vegetații iar angiografia cerebrală poate decela ocluziile arteriale. Dacă starea pacientului permite se poate folosi heparina, cu rezultate bune.

Mielomatoza multiplă

Această boală afectează în mod obișnut vertebrele și se manifestă cu dureri dorsale și compresii medulare deseori cu nivel de sensibilitate. Diagnosticul este confirmat de o viteză de sedimentare a hematiilor crescută, de creșterea fosfatazelor serice, de modificările electroforezei proteinelor serice și prin biopsia de măduvă osoasă. Hipercalcemia, care însoțește mielomul sau care poate fi datorată metastazelor carcinomatoase osoase mutiple, poate prin ea însăși să determine simptome ca scăderi de forță musculară, apatie, somnolență, stări confuzionale sau delir. Simptomele apar la o calcemie de 3,5 nmol și sunt nelipsite la o calcemie de 4 nmol. La pacienții cu mielom poate să apară o neuropatie periferică chiar și atunci când mielomul este unic. Amiloidoza poate complica mielomul determinând apariția unei neuropatii de fibre subțiri, dureroasă, cu tulburări vegetative și tulburări distale de sensibilitate termoalgică. Dacă proteina mielomului determină un sindrom de hipervâscozitate , pot să apară stări confuzionale, tulburări ale conștienței și tulburări vizuale datorate hemoragiilor și exudatelor retiniene.

Leziunile de plex brahial

Cancerele de sân pot afecta plexul brahial prin infiltrații locale. Poate să apară o paralizie progresivă dureroasă a membrului superior. Aceasta trebuie diferențiată de tulburările prin iradiere care apar după radioterapia ganglionilor axilari afectați. Acestea din urmă pot fi nedureroase și afectează mai frecvent rădăcinile cervicale superioare ($C_5 - C_6$) decât pe cele inferioare ($C_8 - T_1$). Aspectele EMG și imagistica pot ajuta în diagnosticul diferențial, dar uneori este necesară explorarea chirurgicală.

Leucemiile

Tratamentul actual a crescut durata de viață a pacienților cu leucemie, astfel încât a crescut posibilitatea apariției complicațiilor neurologice. Celulele leucemice pot fi găsite în pereții venelor cerebrale, în arahnoidă și în parenchimul cerebral. Unii pacienți fac episoade multiple cu complicații neurologice iar remisiunile pot să apară când se remite și suferința sistemică. Creierul este un sediu favorabil pentru celulele leucemice pentru că chimioterapicele pot să nu treacă bariera hematoencefalică. Aceasta a dus la problema tratamentului profilactic al determinărilor cerebrale (deci încă asimptomatice) ca de exemplu la copil, în cazul leucemiei limfatice acute, când se utilizează o combinație de radioterapie și de injectare intratecală de droguri citotoxice.

Implicarea sistemului nervos central în leucemie reprezintă o agravare serioasă în evoluția acestei boli și ea este de prognostic sumbru. În mod obișnuit apare un tablou meningeal cu cefalee,

somnolență, vărsături, edem papilar și redoare de ceafă. Presiunea LCR este crescută, cu pleiocitoză dar cu glicorahie scăzută. Important este faptul că se poate stabili natura celulelor din LCR. Un pacient cu leucemie poate avea celule leucemice în LCR cu infiltrări ale arahnoidei și ale durei, dar poate avea un lichid modificat de către o meningită virală supraadăugată datorată, de exemplu, infecției cu herpes zoster, caz în care celulele sunt limfocite mature. Imaginea CT poate arăta o hidrocefalie datorată unui bloc meningeal.

Hemoragia cerebrală este un eveniment terminal obișnuit și se asociază cu un număr crescut de leucocite în sânge și uneori cu prezența unor noduli leucemici intracerebrali. În substanța albă apar hemoragii multiple asociate cu o tendință generalizată la sângerări, datorată trombocitopeniei.

Infiltrările leucemice pot determina lezarea unor nervi cranieni sau periferici, existând posibilitatea afectării lor și de către o neuropatie nonmetastatică. S-a descris în mod obișnuit o encefalopatie cu apatie, stare confuzională și somnolență care poate avea cauze variate. De asemenea, pot să apară o hipertensiune intracraniană prin infiltrarea meningelui și hidrocefalie, o hipervâscozitate sanguină datorită numărului crescut de leucocite în sânge, un hematom subdural datorat tendinței crescute la sângerare, o coagulare intravasculară difuză cu infarctări multiple, o leucoencefalopatie multifocală progresivă. Multe din aceste complicații pot fi decelate prin examinare CT sau RMN.

În fine, pacienții cu leucemie sunt vulnerabili la infecții oportuniste, mai ales la meningite și la abcese cerebrale fungice.

Complicațiile tratamentului

Afectarea plexului brahial prin radioterapia axilară la pacienți cu cancer de sân a fost deja menționată. Afectări asemănătoare poate suferi plexul lombosacrat după radioterapie pentru cancer de col uterin sau sigmoidian.

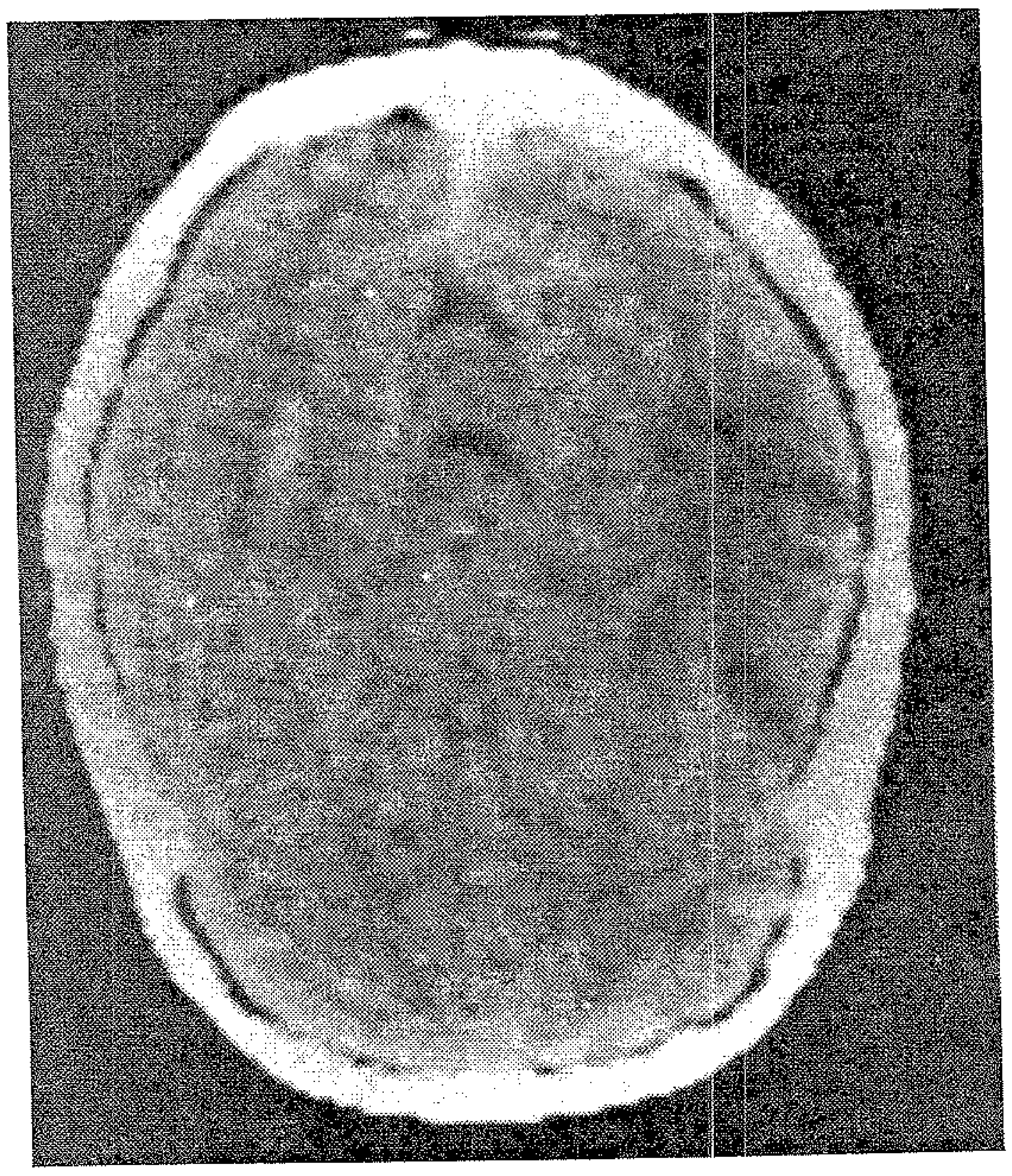


Fig. 21.8. Imagine CT care ilustrează o arie de hipodensitate în emisfera stângă datorată radionecozei după radioterapia practicată pentru o tumoare de glandă parotidă. Pacientul avea epilepsie de lob temporal.

Radioterapia poate afecta măduvă spinării fie tranzitor, când poate să apară semnul lu Lhermitte, fie, mai rar, progresiv, cu realizarea unui sindrom medular pe parcursul a 6 luni după iradiere. Această necroză medulară prin iradiere poate fi fatală și este rezistentă la tratament deși se poate încerca corticoterapie. Responsabile de această complicație sunt tratamentele radioterapice agresive pentru cancere laringiene sau bronșice. În aceste cazuri, trebuie excluse compresiunile metastatice prin metode imagistice (RMN sau mielografie).

Necroza prin iradiere poate apărea și în creier (fig. 21.8) și ea se prezintă ca o leziune expansivă, comportându-se clinic ca o tumoare și nu poate fi diferențiată de o tumoare cerebrală recentă sau de recurență tumorală decât cu ajutorul biopsiei cerebrale. Dacă necroza produce un sindrom de hipertensiune intracaniană, excizia neurochirurgicală se impune.

Alți pacienți dezvoltă demielnizări sau leziuni atrofice în zone dependente de câmpul terapeutic. Aceste modificări sunt cel mai bine vizualizate prin RMN. Ele pot provoca epilepsii, tulburări de memorie, somnolență, semne de trunchi cerebral. Riscul radionecrozelor depinde de doza totală și de modul de administrare; este lipsită de precauție folosirea dozelor care depășesc 200 cGy și care pot determina radionecroze ale creierului.

Dintre medicamentele folosite la pacienții cu cancere, unele, cum ar fi cisplatinium și vincristina, pot determina apariția de neuropatii periferice. După administrarea de doze mici de vincristină (5 mg) poate apărea areflexia tendinoasă iar după administrarea a trei doze pot apărea parestezii în degete. Se notează frecvent scăderea de forță a extensiei degetelor și deteriorări ale fibrelor vegetative din nervii periferici cu hipotensiune posturală consecutivă. Modificările sunt reversibile dacă administrarea medicamentului este întreruptă precoce. Metotrexatul este neurotoxic, provocând ataxie cerebeloasă, epilepsie și întârzieri în dezvoltarea intelectuală când este administrat intatecal în combinație cu radioterapia pentru profilaxia determinărilor cerebrospinale în leucemiile copilului.

Bibliografie

Lupusul sistemic eritematos

Feinglass, E.J., Arrett, F.G., Dorsch, C.A., Zizic, T.M. and Stevens, M.B. (1976). *Neuopsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus diagnosis, clinical spectrum and relationship to other featurea of the disease.* În: *Medicine* 55, 323-39.

Kaell, T., Shetty, M., Lee, B.C.P. and Lockshin, M.D. (1986). *The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus.* În: *Archives of Neurology* 43, 273-6.

Sigal, L.H. (1987). *The neurologic pesentation of vasculitic and rheumatologic syndrome: a review.* În: *Medicine* 66, 157-80.

Poliarterita nodoasă

Cohen, R.D., Conn, D.L. and Ilstrup, D.M. (1980). *Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis.* În: *Mayo Clinic Proceedings* 55, 146-55.

Sclerodermia

Clements, P.J. *et. al.* (1978). *Muscle disease in progressive systemic sclerosis.* În: *Arthritis and Rheumatism* 21, 62-71.

Farrell, D.A. and Medsger, T.A. (1986). *Trigemnal neuropathy in progressive systemic sclerosis.* În: *American Journal of Medicine* 73, 57-62.

Teasdell, R.D., Frayhan, R.A. and Schulman, L.E. (1980). *Cranial nerve involvement in systemic sclerosis (scleroderma). A report of 10 cases.* În: *Medicine* 59, 149-59.

Artrita reumatoidă

Nabaro, K.K., Scoena, W.C., Baker, R.A. and Dawson, D.M. (1978). *The cervical myelopathy associated wirh rheumatoid arthrits: analysis of 32 patients - with 2 post-mortem cases.* În: *Annals of Neurology* 3, 144-51.

Nakano, K.K. (1975). *The entrapment neuropathies of rheumatoid arthritis.* În: *Orthopedic Clinics of North America* 6, 837.

Pallis, C.A. and Scott, J.T. (1965). *Peripheral neuropathy in rheumatoid arthritis.* În: *British medical Journal* 1, 1141-7.

Neoplasmele

Henson, R.A. and Ulrichm, H. (1982). *Cancer and the nervous system.* Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Posner, J.B. (1989). In *Neurology and general medicine,* (ed. M. Aminoff), pp. 341-64. Churchill Livingstone, New York.

Rogers, L.A., Cho, E.-S., Kempin, S. and Posner, J. (1987). *Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis.* În: *American Journal of Medicine* 83, 746-56.

Sarcoidozele

Delaney, P. (1977). *Neurologic manifestations in sarcoidosis.* În: *Annals of Internal Medicine* 87, 336-45.

Luke, T.A., Stern, B.J., Krumholz, A. and Johns, C. (1987). *Neurosarcoidosis; the long term clinical course.* În: *Neurology* 37, 461-3.

Matthews, W.B. (1965). *Sarcoidosis of the nervous system.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 28, 23-9.

Sindromul Behçet

Lehner, T and Barnes, C.G. (ed.) (1979). *Behçet's disease.* Academic Press, London.

O'Duffy, J.D. and Goldstein, N.P. (1976). *Neurologic involvment in seven patients with Behçet's disease.* În: *American Journal of Medicine* 61, 170-8.

Granulomatoza Wegener

Drachman, D.A. (1963). *Neurological complications of Wegener's granulomatosis.* În: *Archives of Neurology* 8, 145-55.

Wolf, S.M., Fauci, A.S., Horn, R.G. and Dale, D.C. (1974). *Wegener's granulomatosis.* În: *American Journal of Medicine* 81, 513-25.

22. Bolile musculaturii voluntare

J. WALTON
(*Traducerea: Virgil Apostol*)

22.1. Introducere

Anatomia şi fiziologia muşchiului

Muşchiul voluntar este alcătuit din fibre musculare care sunt celule multinucleate ce conţin miofibrile, sarcoplasmă şi organite intracelulare, dintre care amintim mitocondriile, ribozomii şi sistemul sarcotubular. Fiecare fibră este cuprinsă într-o membrană sarcolemală sub care sunt situaţi nucleii şi pe care există o zonă numită placă motorie, la nivelul căreia se termină fibrele nervoase. Sarcolema este alcătuită din trei straturi: cel interior este constituit din membrana plasmatică, cel mijlociu din membrana bazală iar cel exterior din colagen.

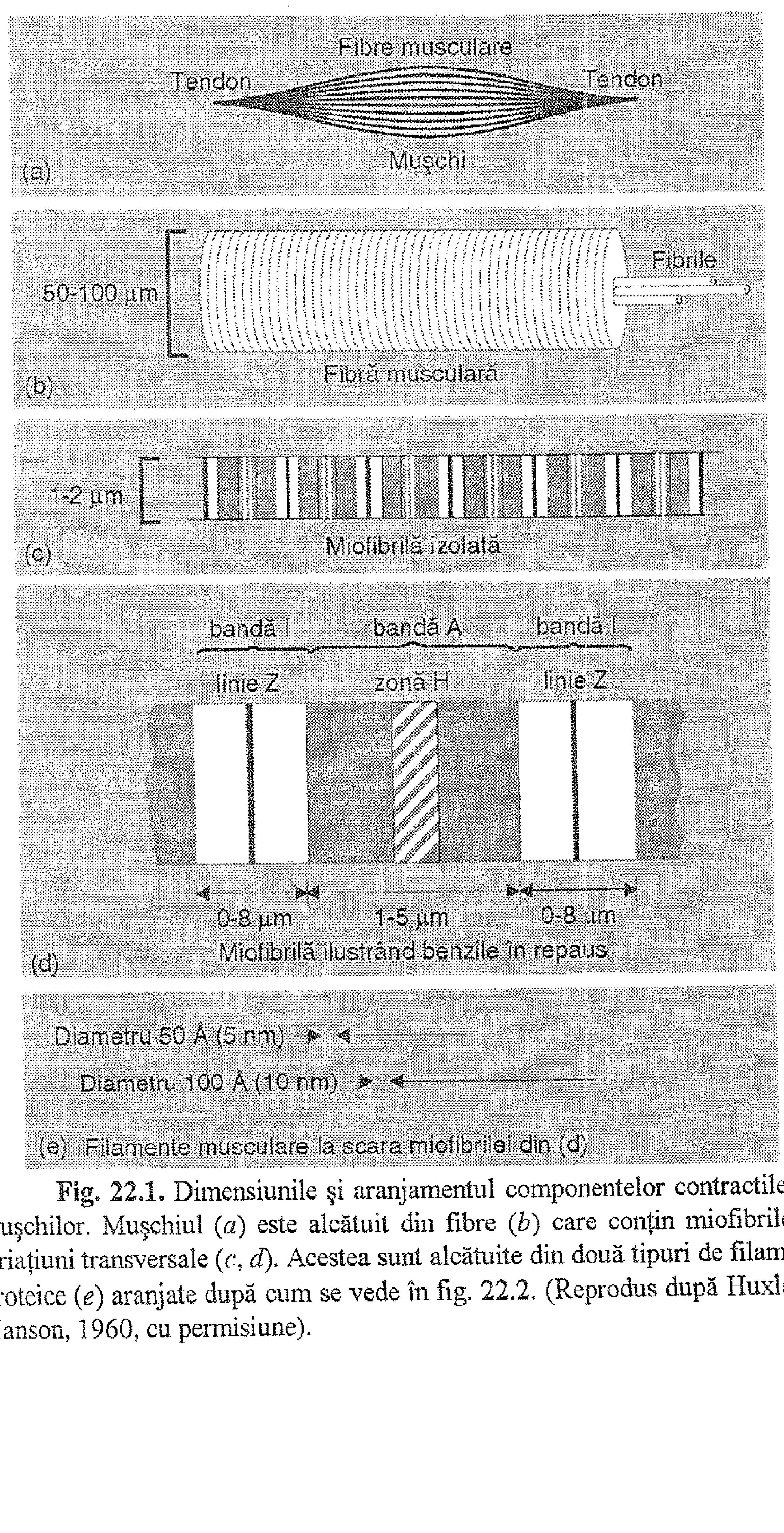


Fig. 22.1. Dimensiunile şi aranjamentul componentelor contractile ale muşchilor. Muşchiul (*a*) este alcătuit din fibre (*b*) care conţin miofibrile cu striaţiuni transversale (*c*, *d*). Acestea sunt alcătuite din două tipuri de filamente proteice (*e*) aranjate după cum se vede în fig. 22.2. (Reprodus după Huxley şi Hanson, 1960, cu permisiune).

Membrana plasmatică are o grosime de 10 nm şi este un dublu strat lipoproteic. Ea are o permeabilitate diferenţiată pentru diverşi ioni; această proprietate menţine o compoziţie ionică diferită a fluidelor din interiorul şi din exteriorul celulei, fapt responsabil de existenţa în repaus a unui potenţial de membrană a fibrei musculare (a se vedea mai jos). Permeabilitatea membranei este modificată în diferite boli. Membrana bazală este amorfă, are o grosiume de aproximativ 50 nm, acţionează ca un schelet al fibrei musculare şi are proprietăţi mai specializate în regiunea plăcii motorii, unde conţine enzima numită acetilcolinesteraza care degradează acetilcolina (ACh).

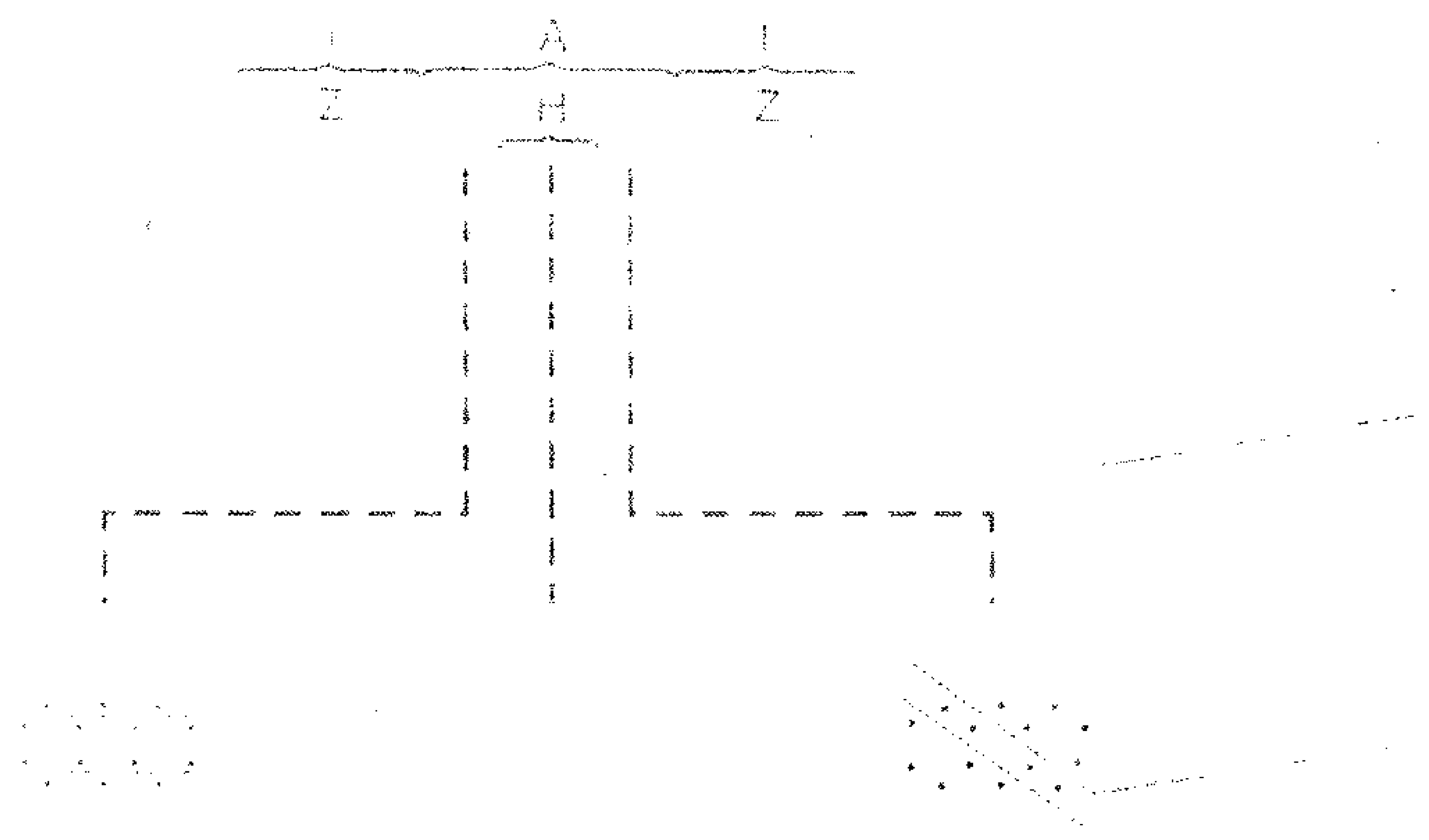


Fig. 22.2. Diagramă a aranjamentului filamentelor proteice într-o miofibrilă (filamente groase = miozină; filamente subţiri = actină). Sus sunt reprezentaţi trei sarcomeri văzuţi longitudinal. Jos sunt secţiuni transverse prin zona *H* şi prin alte părţi ale benzii *A*, unde filamentele groase şi subţiri sunt întrepătrunse. Planul secţiunii determină dacă (în micrografii electronice) între două filamente groase (de miozină) par să fie una sau două filamente subţiri (de actină). (Reprodus după Huxley şi Hanson, 1960, cu permisiune).

În condiţii normale, o fibră musculară nu se contractă niciodată izolat; unitatea funcţională a activităţii musculare este unitatea motorie care cuprinde grupul de fibre musculare dependente de terminalele axonale ale unui singur neuron. Descărcarea unui motoneuron (un neuron din cornul anterior al măduvei spinării) determină contracţia simultană a tuturor fibrelor musculare inervate de el. Fibrele musculare care alcătuiesc unitatea motorie sunt uneori separate unele de altele în interiorul muşhiului. Activitatea electrică care însoţeşte contracţia unei unităţi motorii şi care poate fi înregistrată electromiografic depinde de mulţi factori fizici care includ caracteristici ale electrodului de înregistrare şi ale muşchiului examinat. La nivelul bicepsului brahial al unui subiect normal tânăr, potenţialul de acţiune al unităţii motorii este bi- sau trifazic, cu o durată de 5 – 8 ms şi o amplitudine de cel puţin 250 μV, existând între anumite limite o variaţie normală în formă, durată şi amplitudine. Probabil că multe din aşa-numitele potenţiale de unitate motorie sunt produse prin

sumarea activității electrice a unei părți a fibrelor componente (ce constituie o subunitate) și nu prin contracția tuturor fibrelor unității motorii.

În 1934, Dale a demonstrat că transmisia impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare este dependentă de ACh. Veziculele sinaptice din terminațiile axonale motorii conțin mici cantități (cuante) de ACh care sunt eliberate în mod continuu, determinând microdepolarizări la nivelul terminalelor axonale (potențialele miniaturale de placă motorie); aceste mici depolarizări pot fi înregistrate cu ajutorul unui microelectrod. Când un potențial de acțiune al nervului ajunge la terminala axonală, ionii de calciu (Ca^{2+}) pătrund din spațiul extracelular și multiple cuante de ACh de pe versantul nervos al joncțiunii neuromusculare sunt eliberate sincron. Odată eliberate, cuantele de ACh difuzează în spațiul sinaptic combinându-se cu receptorii de pe versantul muscular al joncțiunii neuromusculare. Acești receptori (AChR) sunt foarte concentrați pe expansiunile terminale ale cutelor joncționale postsinaptice ale membranei plasmatice; densitatea lor ajunge la $10^4/\mu m^2$. Moleculele AChR au aproximativ 11 nm în lungime și 8,5 nm în diametru, traversează dublul strat lipidic al membranei și ajung la 5,5 nm deasupra ei. Aceste structuri receptoare au o greutate moleculară de aproximativ 250 000 și sunt compuse din cinci subunități polipeptidice glicosilate. În mușchiul matur normal, receptorii ACh sunt localizați pe placa neuromusculară, dar după denervarea unei fibre musculare se pot forma receptori extrajoncționali. Potențialul de acțiune al nervului produce o depolarizare localizată a membranei fibrei musculare, determinând apariția unui potențial de placă motorie. Când potențialul de placă motorie atinge un nivel critic, este indus un potențial de acțiune care se transmite de la nivelul plăcii pe toată suprafața membranei fibrei musculare. În condiții de repaus, în interiorul fibrei musculare se înregistrează o negativitate electrică de aproximativ 80 mV în raport cu mediul exterior; când potențialul de acțiune interesează fibra musculară, polaritatea de membrană se inversează, astfel încât interiorul fibrei devine pozitiv. Această inversare de polaritate este produsă prin creșterea permeabilității membranare pentru sodiu. Unda de excitație se extinde în fibră printr-un sistem transvers de tubuli (sistemul *T*); eliberarea de ioni de calciu în reticulul sarcoplasmic inițiază contracția fibrilelor.

Unitatea structurală a miofibrilei este sarcomerul care se extinde de la o linie *Z* (situată în mijlocul bandei *I*) la următoarea linie *Z* (fig. 22.1). Fiecărei linii *Z* îi sunt atașate filamente subțiri de actină care se întrepătrund cu filamente mai groase de miozină, ultimile corespunzând benzilor *A* de culoare mai închisă, birefringente (fig. 22.2). În secțiune transversală, fiecare filament de miozină este înconjurat de un mănunchi hexagonal alcătuit din filamente de actină; filamentele de actină și de miozină sunt unite prin punți moleculare încucișate. În timpul contracției, aceste punți se fac și se desfac în mod repetat pe locuri succesive, fibrele de actină și de miozină alunecă unele față de altele, așa încât miofibrila se scurtează. Modificările biochimice care acompaniază acest proces sunt complexe; astfel, în prezența ionilor de calciu, creatinfosfatul este scindat în creatină și fosfat, iar adenozin trifosfatul (ATP) se transformă în adenozin difosfat (ADP). Modificările de mai sus, de rupere a unor legături macroergice, au loc cu eliberarea energiei necesare contracției musculare.

Mușchii scheletici nu sunt omogeni ci conțin cel puțin două tipuri principale de fibre musculare diferite morfologic și histochimic. Așa-numita fibră de tip 1 este puțin mai mică decât cea de tip 2; ea conține miofibrile mai subțiri și multe mitocondrii. Aceste fibre au o concentrație crescută de enzime oxidative și de grăsimi față de cele de tip 2. Fibrele mai mari, de tip 2, au miofibrile ceva mai groase, conțin mai puține mitocondrii și grăsimi, dar au o concentrație mai mare de glicogen și de enzime cum este fosforilaza, implicată în metabolismul anaerob. La om, toți mușchii scheletici sunt un amestec de fibre tip 1 și 2, așa încât colorațiile histochimice ale secțiunilor musculare transversale dau un aspect de tablă de șah. Din punct de vedere fiziologic, fibrele de tip 1 sunt destinate mai ales menținerii posturii, contractându-se și relaxându-se relativ lent. Fibrele de tip 2 se contractă mai rapid. Acest tip de fibre se poate subîmpărți în 2 *a* și 2 *b*, pe baza reacției de culoare a ATP-azei miofibrilare la diferite valori de *p*H (tabelul 22.1). În fibrele de tip 2*a*, activitatea ATP-azei se inhibă la *p*H = 4,6 și în ele există un conținut mai bogat de enzime oxidative decât în fibrele de tip 2 *b*, unde activitatea ATP-azei se inhibă la un *p*H de numai 4,3 (fig. 22.3). Ambele subtipuri sunt fibre musculare rapide cu un metabolism oxidativ mai activ, dar fibrele de tip 2*a* sunt mai rezistente la oboseală decât fibrele de tip 2*b*.

Tabelul 22.1. **Caracteristicile histochimice și fiziologice ale celor trei tipuri majore de fibre musculare**

	Tipul de fibră		
	1	2a	2b
Reacții enzimatice			
Reductaza NADH – tetraziolium și SDH	+++	++	+
ATPaza miofibrilară			
*p*H=9,6	+	+++	+++
*p*H=4,6	+++	–	+++
*p*H=4,3	+++	–	–
Fosforilaza	+	+++	+++
Proprietăți fiziologice			
Rapiditate	Lentă	Rapidă	Rapidă
Rezistența la oboseală	+++	++	+
Nomenclatura			
Peter și colab. (1972)	Lentă, oxaditivă	Rapidă, oxidativ-glicolitică	Rapidă glicolitică
Burke și colab. (1971)	S(lentă)	FR (rapidă, rezistentă la oboseală)	FF (rapidă, nonrezistentă la oboseală)

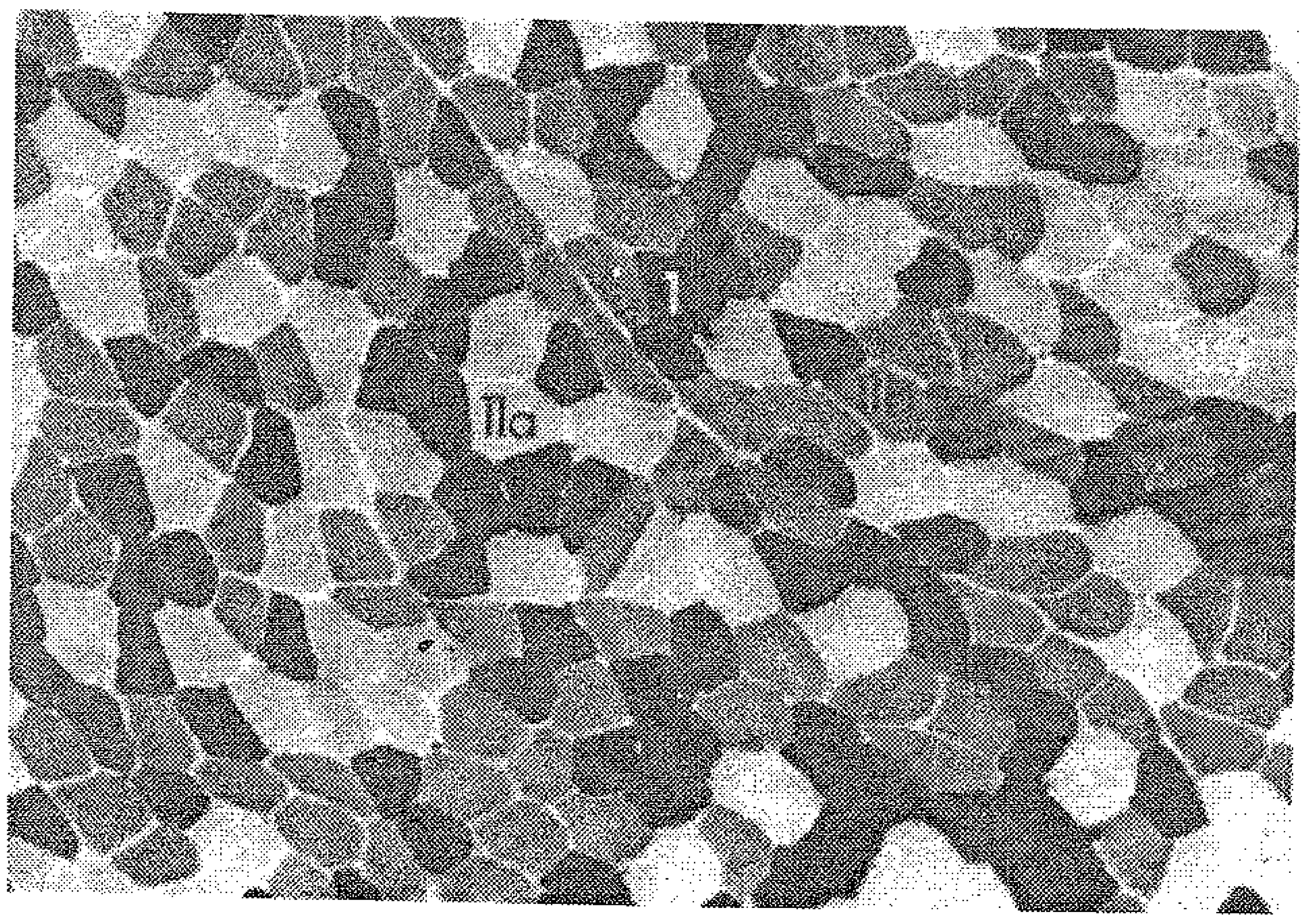


Fig. 22.3. Secțiunea transversală printr-un mușchi scheletic uman colorată pentru reacția ATP-azei musculare la un *p*H de 4,6. Sunt notate fibrele tip 1, *2a* și *2b*. În colorarea pentru reacția ATP – azei musculare la un *p*H de 9,4 (mai utilizată) fibrele de tip 1 sunt de culoare deschisă iar cele de tip 2 de culoare închisă. În această așa-numită reacție ATP-azică inversată, la *p*H = 4,6, fibrele *2a* sunt mai ușor de deosebit de fibrele *2b*. Mărire x 150 (imagine oferită de Dr. Margaret Johnson).

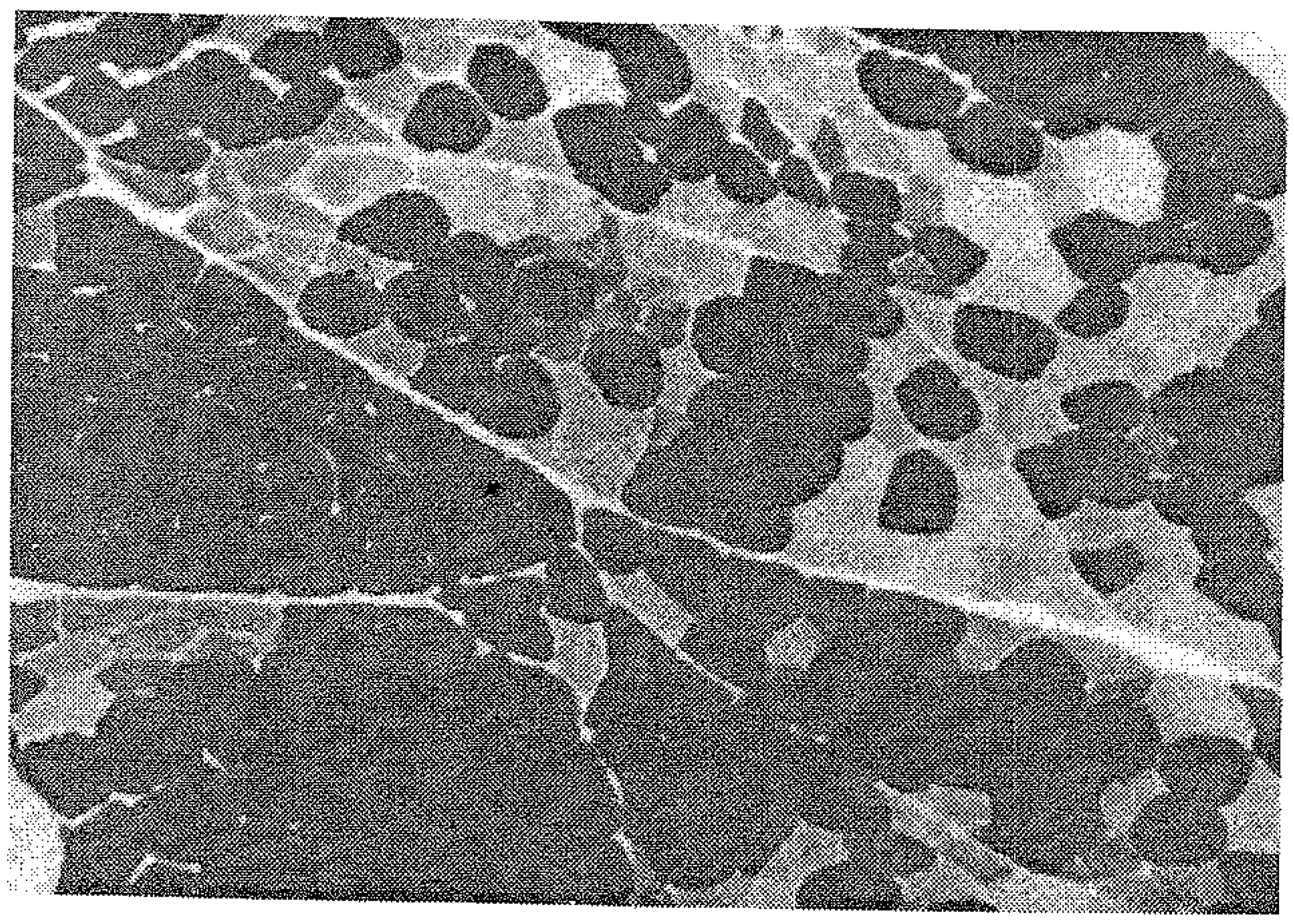


Fig. 22.4. Secțiune transversală printr-un mușchi scheletic uman obținut prin biopsie de la un pacient cu atrofie musculară spinală și colorație pentru reacția ATP-azei miofibrilare după preincubare la *p*H = 4,6. Se evidențiază gruparea fibrelor după tipul lor, mai ales a fibrelor tip 1, rezultat al reinervării. Mărire x 150, (imagine oferită de Dr. Margaret Johson).

Cele două tipuri majore de fibre se deosebesc și prin proprietățile lanțurilor lor ușoare de miozină, prin conținutul de trompomiozină și troponină, aceste proteine fiind imunochimic distincte în fibrele de tip 1 față de cele din fibrele de tip 2. Nervul motor controlează nu numai comportamentul fiziologic dar și structura histochimică a fibrelor; transpoziția unui nerv motor de la un grup de fibre „rapide“ la un grup de fibre „lente“ poate inversa caracteristicile fiziologice și histochimice ale acestora. Deci, toate fibrele inervate de un neuron motor sunt de același tip histochimic și astfel, într-un sens invers, putem cataloga și neuronii în tip 1 și tip 2. Când un mușchi a fost parțial denervat, ca în atrofia musculară spinală, neuronii restanți pot, printr-un proces de „înmugurire“ a terminațiilor axonilor lor, să „adopte“ fibrele musculare denervate care vor deveni reinervate și vor lua proprietățile fibrelor dependente de neuronul restant. Se produce astfel o grupare a unui tip de fibre (fig. 22.4).

În fine, ar fi de menționat anumite substanțe care acționează la nivelul joncțiunii neuromusculare. ACh este scindată de către colinesterază, care este prezentă în aparatul subneural al plăcii motorii și a cărei prezență poate fi demonstrată histochimic. Curara acționează la nivelul membranei postjoncționale și reduce sau anulează efectul depolarizant al ACh. Substanțe ca neostigmina distrug colinesteraza și permit acumularea de ACh. Guanidina clorhidrică și 4-amidopirina acționează prin creșterea fluxului de ACh. Inițial, ACh produce contracția musculară prin depolarizarea membranei fibrei, dar, dacă se acumulează în exces, depolarizarea devine persistentă și poate bloca potențialele de acțiune (bloc de depolarizare). În timp ce substanțe ca gallamina și curara sunt competitive cu ACh pentru receptorii joncționali, fiind deci cunoscute ca inhibitori competitivi, decametoniul și suxametoniul produc paralizie musculară mai întâi prin bloc de depolarizare iar mai apoi prin bloc competitiv; acest tip de acțiune se numește „dual“.

Comentarii generale asupra bolilor musculare

Bolile neurogene care afectează mușchiul au fost deja discutate; această secțiune se va referi numai la bolile care afectează în mod primar mușchiul voluntar. Termenul de „miopatie“ poate fi folosit pentru boli sau sindroame în care simptomele și semnele pacientului pot fi atribuite unor modificări electrofiziologice, biochimice sau patologice ale fibrelor musculare sau ale țesutului interstițial muscular și în care nu există simptome sau semne secundare tulburărilor sistemului nervos central sau periferic. Acest grup de suferințe includ multe boli determinate genetic, altele de origine metabolică, iar altele datorate unor procese inflamatorii.

Clasificare clinică

Durerea, scăderea de forță și oboseala musculară sunt cele mai importante simptome ale bolilor musculare. Crampele musculare ale vârstnicilor, mai ales cele nocturne, sunt frecvente și pot fi ameliorate de o doză vesperală de chinină sau fenitoin; la tineri, crampele musculare pot fi urmarea unor exerciții fizice neobișnuite dar pot fi și expresia unor boli metabolice. Durerea musculară spontană de repaus apare în boli inflamatorii iar cea de efort este datorată fie ischemiei musculare, fie unor boli metabolice ca hipotiroidismul, deficiența de fosforilază sau deficiența unor enzime necesare degradării glicogenului sau lipidelor în mușchi. Există un sindrom benign, rar, cu durere musculară la efort, pentru explicarea căruia nu s-a putut găsi încă vreo cauză; durerile din mușchii gambelor la efort pot fi un semn precoce de spasticitate care poate să apară de exemplu în scleroza multiplă. Orice medic care acordă interes bolilor musculare consultă pacienți cu dureri musculare difuze incluse de efort ce își restrâng semnificativ activitatea fizică, dar la care nu se pot decela cauzele fizice sau biochimice. Unii dintre acești pacienți sunt introspectivi și obsedați iar simptomele lor pot fi de origine emoțională; tratamentul cu tranchilizante este însă rareori folositor

la această categorie. În alte cazuri asemănătoare, medicul poate presupune existenţa unei boli metabolice încă nedemonstrate; şi aici tratamentul simptomatic (antialgic, miorelaxant) are efecte minime sau nule. În aceste împrejurări, rareori este vorba de deficienţa de ATP-ază miozinică, când durerea poate fi parţial controlată cu verapamil.

Scăderea de forţă musculară este simptomul predominant al celor mai multe forme de miopatie. Este important să se ia în consideraţie distribuţia şi durata de instalare a acestui deficit. Scăderea de forţă musculară proximală la membrele superioare se traduce prin dificultatea de a ridica braţele deasupra capului iar la membrele inferioare prin dificultatea de a urca o scară sau de a se ridica din poziţia aşezată sau dintr-un fotoliu nu prea înalt. În cele mai multe boli musculare cu determinare genetică, scăderea de forţă se instalează în luni sau ani; o instalare mai rapidă sugerează că pacientul are mai probabil o miopatie inflamatorie sau metabolică. Atacurile periodice de scădere de forţă musculară cu refacere completă între perioade sugerează una din paraliziile periodice. Oboseala musculară este caracteristică pentru miastenia gravis sau pentru sindroamele miastenice. Termenul implică faptul că scăderea de forţă musculară creşte după efort; mulţi pacienţi relatează că pe măsură ce depun eforturi îşi simt muşchii din ce în ce mai slabi sau că slăbiciunea se accentuează spre orele serii. Antecedentele heredocolaterale sunt importante; dacă există rude de sânge afectate, este probabil vorba de o boală musculară cu determinism genetic.

Examenul obiectiv general este important pentru că poate deceda modificări oculare, ale pielii, ganglionare sau viscerale, caz în care slăbiciunea musculară poate fi considerată numai o manifestare a unor boli multisistemice. Examinarea muşchilor poate căpăta valoare diagnostică când se constată existenţa atrofiilor, hipertrofiilor, fasciculaţiilor musculare sau a contracturilor musculare şi a deformărilor scheletice. Fibrilaţiile (contracţia spontană a unei fibre musculare unice) sunt fenomene bioelectrice ce pot fi înregistrate electromiografic din muşchii denervaţi dar care nu pot fi observabile cu ochiul liber la examinarea bolnavului. Fasciculaţiile (contracţia spontană a unui fascicul din muşchi) este observabilă mai ales la bolnavi cu boli ale neuronului motor din cornul anterior medular; ele sunt rareori observate în bolile musculare primitive, deşi pot să apară în polimiozite şi miopatia tiroidiană. Fasciculaţii impresionante cu apariţia mai ales în musculatura gambelor pot apărea la subiecţi normali. Când aceste fasciculaţii benigne sunt prezente pe zone extinse şi sunt acompaniate de hiperhidroză, se foloseşte termenul de miokimie. Acest termen se mai foloseşte şi în cazul „bătăii pleoapelor" la persoanele obosite („miokimia benignă a ploapelor inferioare"), în cazul unor secuse musculare involuntare de la nivelul unei hemifeţe („miokimia facială", de obicei de cauză neprecizată dar ocazional datorată sclerozei multiple) şi în cazul unui sindrom rar denumit şi „neuromiotonia" sau „sindromul cu spasme şi activitate continuă a fibrelor musculare" în care fasciculaţiile grosolane sunt asociate cu spasme musculare cu întârziere a relaxării şi cu activitate musculară continuă care poate fi înregistrată electromiografic în muşchii afectaţi.

Întârzierea relaxării musculare după contracţie sau urmând percuţiei muşchiului este cea mai importantă caracteristică a miotoniei, un diagnostic care trebuie confirmat electromiografic; în hipotiroidism atât contracţia cât şi relaxarea musculară sunt încetinite, încetinire care se observă şi în testarea reflexelor tendinoase. Mioidema este apariţie unei proeminenţe musculare care rămâne câteva secunde la locul de percuţie a muşchiului; această proeminenţă este electromiografic tăcută şi se observă frecvent la pacienţi malnutriţi sau caşectici din cauza unor afectări maligne precum şi la unii hipotiroidieni. Contractura fiziologică diferă de cea patologică (cu scurtarea muşchilor şi a tendoanelor datorată fibrozei din bolile musculare cronice); contractura fiziologică este o scurtare reversibilă a muşchiului care durează cîteva minute, urmează unui efort şi apare în boala Mc Ardle (deficitul de fosforilază musculară) şi în bolile cu tulburări ale glicogenolizei. Reflexul idiomuscular constă în contracţia muşchiului la percuţia acestuia. Ca şi reflexele tendinoase, acest reflex este viu la anxioşi şi exagerat la pacienţii cu tetanie şi hipocalcemie.

Examinarea tonusului muscular are valoare diagnostică. Hipertoniile (spasticitatea şi rigiditatea) apar în boli ale sistemului nervos central, în timp ce bolile musculare primitive se însoţesc de hipotonie; diagnosticul diferenţial al bolilor cu modificări de tonus muscular poate fi dificil în perioada copilăriei. Palparea muşchilor poate ajuta la diagnosticul clinic. O consistenţă anormal crescută sau o redoare a muşchiului pot să fie determinate de inflamaţie, infiltrări grase, prezenţă de ţesut conjuctiv sau de calciu în exces, sau chiar de neoplazii, dar tumorile musculare sunt rare iar o proeminenţă în masa muşchiului poate să fie datorată mai degrabă unui hematom, rupturii de tendon, hernierii musculare prin fascie şi, mai rar, infarctului muscular (ca în poliarterita nodoasă) sau leziunilor inflamatorii severe (miozite piogene, tropicale sau nodulare locale).

Examinarea forţei musculare este atât de importantă încât ar putea justifica existenţa unui capitol special. Testarea forţei fiecărui muşchi şi cuantificarea acesteia este o faţetă importantă a examinării clinice. Modelul implicărilor musculare este diferit de la boală la boală: atrofia selectivă şi scăderea de forţă musculară a unor muşchi cu respectarea altora poate da cheia unor diagnostice. Reflexele tendinoase în bolile musculare sunt în general diminuate sau pierdute când musculatura implicată este afectată de boala miogenă. În distrofiile musculare, reflexele tendinoase dispar precoce, în miastenia gravis şi în polimiozite deseori rămân neaşteptat de vii chiar în prezenţa scăderii de forţă, iar în miopatiile din bolile metabolice ale oaselor sunt deseori exagerate chiar în prezenţa unor muşchi cu forţă foarte scăzută.

Metode diagnostice

Când implicarea musculară este doar o parte dintr-o boală metabolică sau inflamatorie, sunt necesare investigaţii multiple de laborator clinic care includ hemoleucograma, VSH, electroforeza proteinelor serice, ionograma, calcemia, fosforemia; rezultatele pozitive pot fi importante şi vor fi discutate în relaţie cu entităţile morbide specifice prezentate ulterior, în acest capitol. La toţi pacienţii cu scădere de forţă musculară este necesar să se determine dacă aceasta este secundară unor boli care au afectat primitiv alte organe sau ţesuri. Dacă această situaţie a fost exclusă, următorul pas este să se determine dacă procesul patologic implică neuronul motor periferic, joncţiunea neuromusculară sau muşchiul însuşi. Tehnica cea mai valoroasă de obţinere a informaţiilor în diagnosticul neurogen/miogen, pe deoparte, şi în stabilirea suferinţei miogene specifice, pe de altă parte, este electromiografia; acestei metode i se adaugă tehnici biochimice speciale pentru măsurarea enzimelor serice, biopsia musculară şi studii ale recombinării ADN.

Diagnosticul biochimic

În diagnosticul miopatiilor endocrine sunt necesare teste endocrinologice de laborator. În paraliziile periodice este necesară măsurătoarea repetată a potasemiei şi manevre cunoscute că precipită atacurile (în scop diagnostic); sunt cazuri în care trebuie măsurate cantităţile urinare de sodiu şi potasiu eliminate pe unitate

de timp şi chiar stabilirea balanţei sodiu/potasiu urinar. La pacienţii cu dureri musculare generalizate şi forţă musculară scăzută, trebuie căutată mioglobina în urină iar la cei cu dureri musculare după efort este necesar să se excludă unele forme de glicogenopatii prin măsurarea lactatului din sângele venos, după o perioadă de efort local în condiţii de ischemie (sânge recoltat distal de manşeta tensiometrului). Ulterior, pot fi necesare măsurători ale fosforilazei, ale altor enzime glicolitice şi ale deaminazei AMP prin biopsie musculară. Identificarea altor glicogenopatii cu implicare musculară care nu determină apariţia unor dureri musculare la efort se poate face prin măsurători ale conţinutului total de glicogen din muşchi şi ale altor enzime cum ar fi maltaza acidă. În mod similar, în miopatiile cu acumulare de grăsimi, poate fi necesară măsurarea lipidelor musculare totale, a acizilor graşi, a carnitinei sau a unor enzime specifice cum ar fi carnitin-palmitil transferaza. Miopatiile mitocondriale sunt atât de complexe încît uneori pentru diagnosticul lor sunt necesare multe tehnici biochimice sofisticate (a se vedea mai jos).

În multe forme de boli musculare pot apărea hiper- sau hipocreatinurii, dar de multe ori ele nu au specificitate ca, de exemplu, în aminoacidurii. Aldolaza serică şi transaminazele pot fi substanţial crescute în diverse forme de miopatii, dar cea mai utilă măsurătoare enzimatică din ser în diagnosticul acestor boli este indiscutabil cea a creatinkinazei (CK), cu valori normale < 75u.i./l. În distrofă musculară de tip Duchenne, la cazurile preclinice sau precoce se pot găsi valori ale CK de 300 de ori mai mari; modificări tot atât de mari pot fi întâlnite în polimiozitele acute sau subacute. Valori nu chiar atât de mari apar în forme de miopatii mai puţin dureroase şi în forme mai benigne de distrofii musculare. În unele miopatii metabolice sau endocrine şi în miopatiile congenitale benigne, nivelul seric al CK este deseori normal, la fel cum este şi în cazul bolii neuronului motor. Totuşi, în atrofiile musculare spinale cronice (cum ar fi sindromul Kugelberg - Welander) şi în unele cazuri de boală a neuronului motor, procesele continue şi repetate de denervare şi de renervare a fibrelor musculare combinate cu traumatismele prin cădere datorate muşchilor a căror forţă este slabă, pot produce deseori creşteri considerabile ale CK. Aceleaşi procese pot determina şi apariţia unor potenţiale miopatice la examenul EMG în diferite arii ale muşchilor parţial denervaţi precum şi aspecte sugestive pentru miopatie din anumite zone ale biopsiei musculare; toate aceste date luate împreună pot conduce la un diagnostic greşit, de miopatie, la o boală neurogenă.

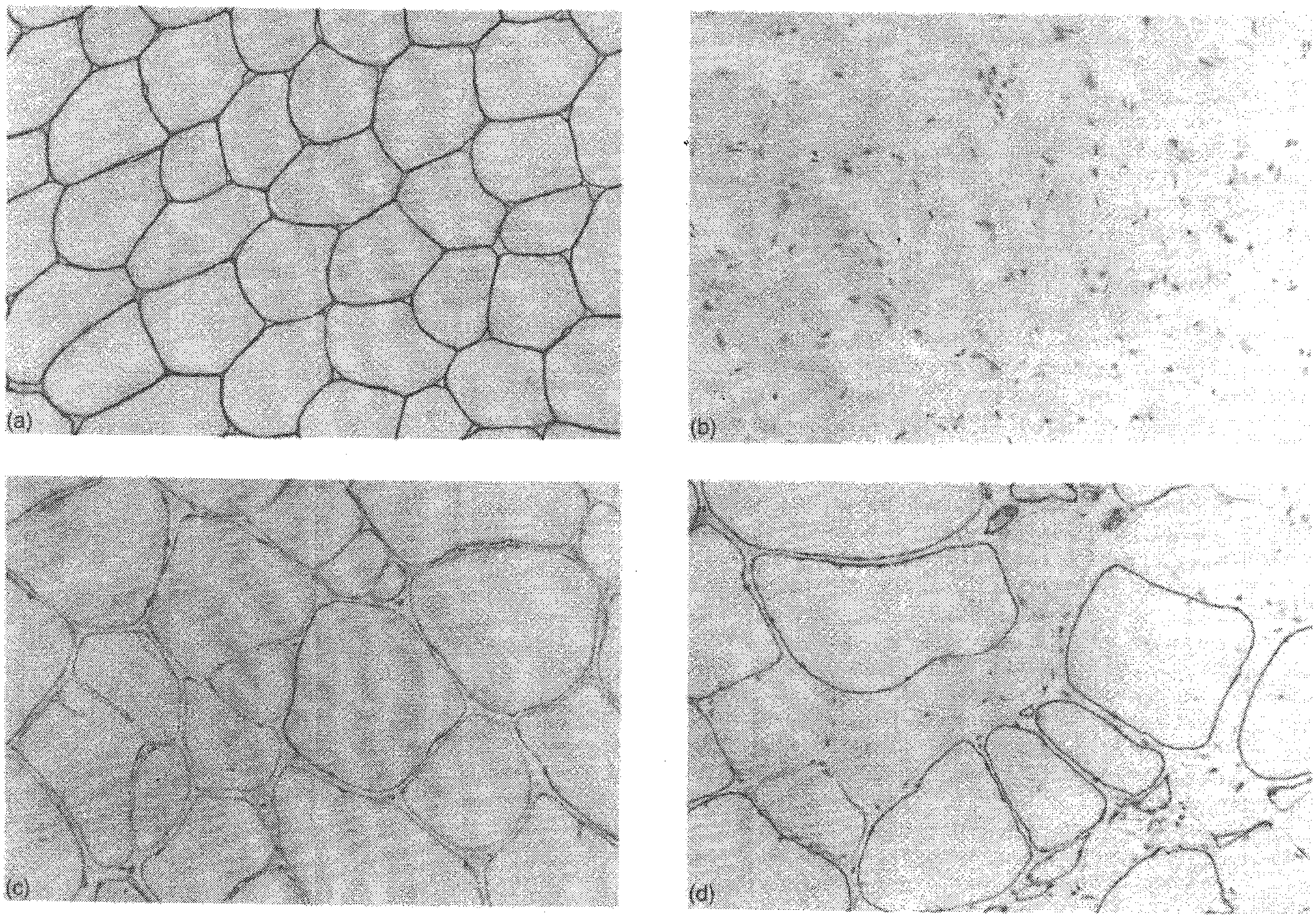


Fig. 22.5. Marcarea imună a distrofinei pe secţiuni de ţesut folosind anticorpi monoclonali (Dy 4/6D3). Vizualizarea este realizată prin tehnica imunoperoxidazei indirecte cu o contracolorare cu hematoxilină: *a* – muşchi scheletic de la un adult normal care arată clar marcarea imună la periferia tuturor fibrelor musculare; *b* – distrofie musculară Duchenne la un pacient de 5 ani care arată lipsa completă de marcare a distrofinei; *c* – distrofie musculară Becker la un pacient de 17 ani care arată scăderea uniformă a marcării distrofinei precum şi unele variaţii ale marcării de la fibră la fibră; *d* – purtător sănătos de distrofie musculară Duchenne care arată fibre „negative" şi „pozitive" pentru marcarea distrofinei, precum şi fibre marcate intermediar. Măriri x 250 (oferită de Dr. Louise Nicholson şi reprodusă de Walton, 1993, cu permisiune).

Biopsia musculară

În timp ce cu ajutorul studiului secțiunilor prin mușchiul obținut din biopsia musculară este posibil să se facă diferențierea între atrofiile musculare secundare denervării și cele din miopatiile primitive, diagnosticul diferențial dintre diferitele forme de miopatii este mult mai puțin exact. Tehnicile moderne care includ colorarea intravitală a plăcilor neuromusculare, histochimia, imunochimia și microscopia electronică au adăugat precizie diagnosticului histologic. Astfel, grupările pe tipuri de fibre (grupe mari de fibre histochimic uniforme) sunt o trăsătură diagnostică pentru atrofia cronică prin denervare (fig. 22.4). Trăsăturile histologice ale distrofiilor musculare sunt monotone, variind doar gradul de severitate de la o formă de boală la alta. Aspectele obișnuite sunt variația remarcabilă a mărimii fibrelor, unele din ele despicate, cu nucleii sarcolemali migrați central, atrofii parcelare ale fibrelor musculare, nuclei dispuși în lanțuri, arii segmentare cu necroză fibrilară unde se observă fagocitoză și sarcoplasmă necrozată, bazofilie sarcoplasmatică precum și mărirea nucleilor sarcolemali care conțin un număr sporit de nucleoli (ceea ce indică regenerarea); există infiltrate grase și conjunctive printre fibrele musculare. În polimiozitele cronice sau subacute, modificările pot fi asemănătoare, dar semnele de distrugere și de reparare ale fibrelor (necroză, fagocitoză, regenerare) sunt mai evidente și mai extinse; în plus, există infiltrate inflamatorii perivasculare sau interstițiale cu prezență de limfocite și celule plasmatice. În dermatomiozite există deseori mai puțină necroză de fibre dar atrofia perifasciculară de fibre și aspectele de vasculită sunt mai des întâlnite. Limforagiile perivasculare sunt observate în miastenia gravis și în miopatia tireotoxică deși, în general, modificările histologice din miopatiile endocrine nu sunt specifice. În distrofia miotonică se pot observa inelele striate (*ringbinden*) constituite din miofibrile striate dispuse transversal și circular, înconjurând un mănunchi de fibre normal dispuse, longitudinal; se mai pot observa lanțuri nucleare proeminete în interiorul fibrelor și mase periferice de sarcoplasmă colorate omogen și palid (mase sarcoplasmice). Nici aceste modificări ale sarcoplasmei nu sunt specifice; ele pot fi prezente în mixedemul cu simptome musculare.

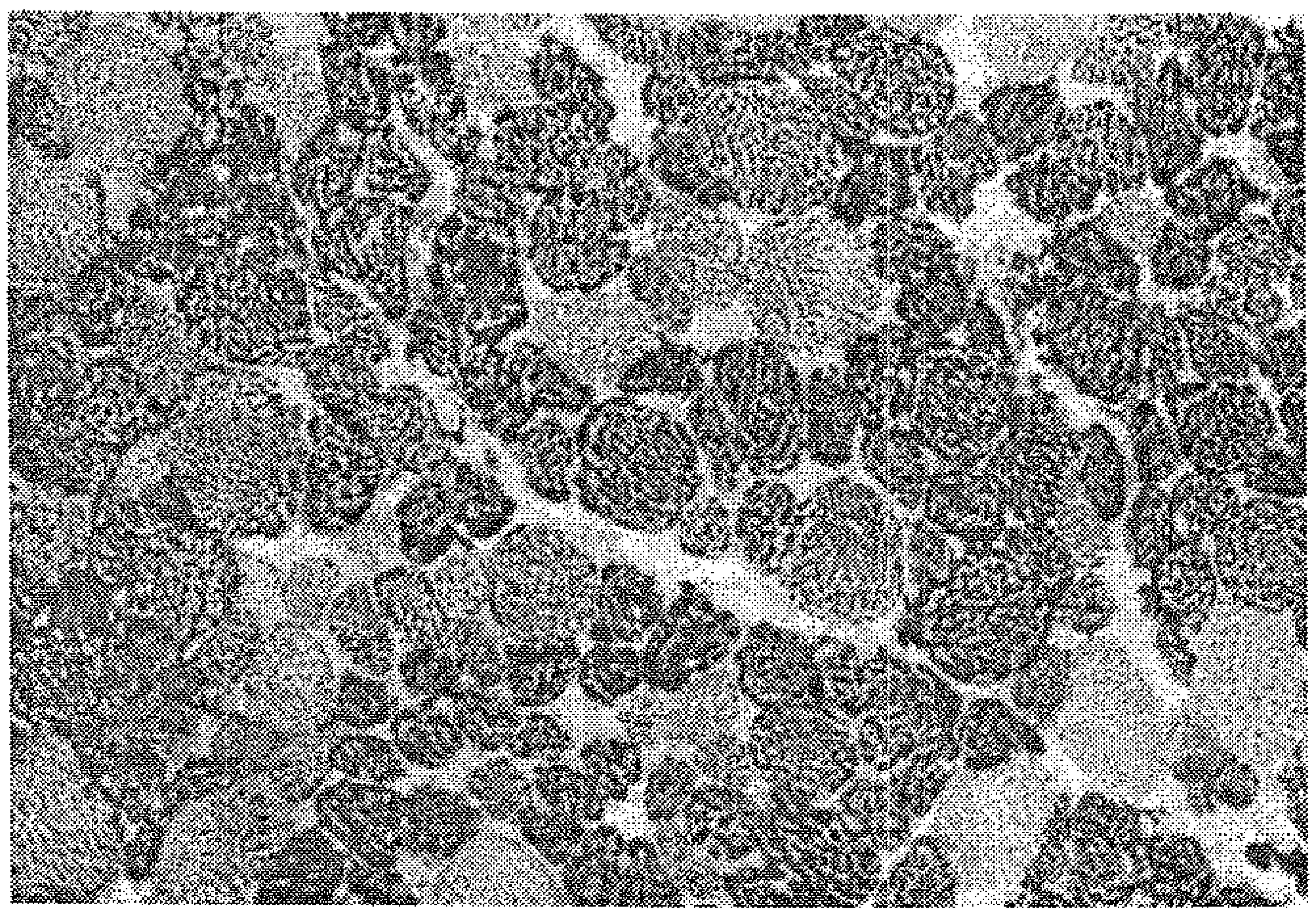


Fig. 22.6. Secțiune transversală a unui mușchi de la un pacient cu deficiență de carnitină, colorat cu Sudan Black B. Acumularea masivă de grăsimi neutre este evidentă mai ales în fibrele de tip 1, mărire x 196.

Tehnicile de imunocitochimie care folosesc colorarea anticorpilor monoclonali în scopul localizării unor proteine specifice ca distrofina (total absentă în distrofia Duchenne, parțial prezentă în varietatea Becker și la purtătorii sănătoși Duchenne), au mărit precizia diagnostică (fig. 22.5) ca și tehnicile de colorare pentru enzimele specifice ca citocrom - oxidaza, deficientă în unele cazuri de miopatie mitocondrială. Tot cu colorații adecvate se pot identifica subtipuri de limfocite T infiltrate în țesutul muscular.

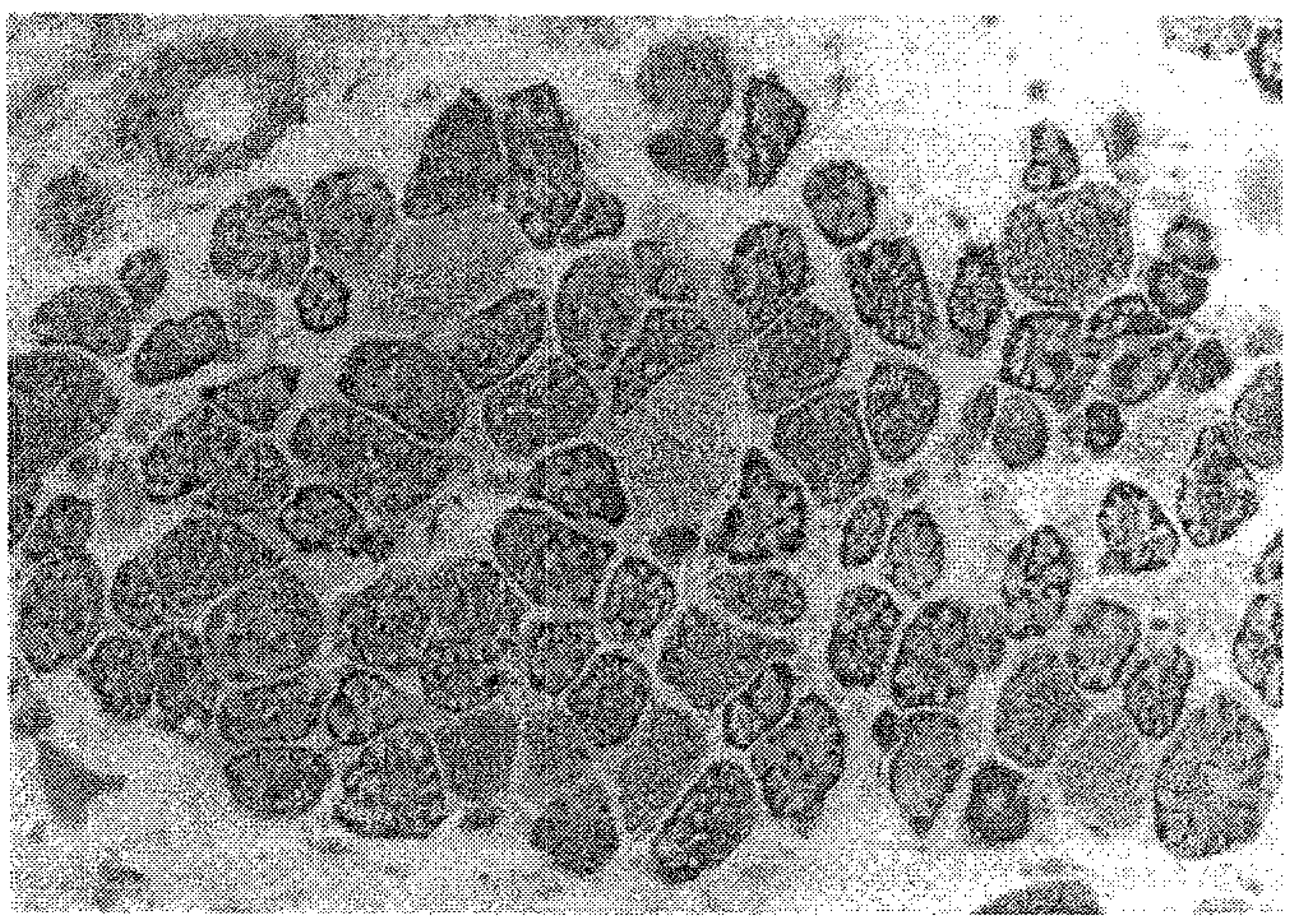


Fig. 22.7. Secțiune transversală a unui mușchi scheletic de la un pacient cu miopatie mitocondrială colorată pentru reacția NADH – TR. Fibrele de tip 1 sunt închis colorate și au aspectul tipic reticulat sau rugos (așa - numitele *„ragged-red fibres"*); se observă și anomaliile mitocondriale care în multe din fibre apar în profunzimea sarcolemei. Mărire x 384 (oferită de Dr. Margaret Johson).

Modificările vacuolare cu largă răspândire din fibrele musculare sunt indicative pentru anomalii metabolice de stocare și sunt, în mod particular, frecvente în bolile cu stocare de glicogen. Colorațiile pentru glicogen (colorația PAS) înainte sau după digestia diastazei sunt de ajutor pentru identificarea materialului stocat. În mod similar, colorațiile pentru lipide neutre ca Oil Red O sau Sudan Black B identifică stocarea anormală de grăsimi cum se întâmplă în miopatia prin deficiență de carnitină (fig. 22.6). Pe secțiunile la gheață, colorate pentru enzime oxidative ca NADH - diaforaza, inelele sau grămăjoarele rotunde închise la culoare de la periferia fibrelor musculare tip 1 indică mitocondriile anormale; arhitectura internă deranjată a fibrelor este de asemenea vizibilă (aspectul denumit *„ragged – red fibers"*: fibre roșii rugoase) – fig. 22.7; mitocondriile anormale sunt observabile cu claritate în secțiuni examinate cu ajutorul microscopului electronic (fig. 22.8). Tot la microscopul electronic au fost identificate vacuole „înrămate" sau „cu margine", care apar în miozitele cu incluziuni corpusculare și într-o formă rară de miopatie distală. Vacuolizări mai puțin dense sunt deseori văzute în prelevările de mușchi de la pacienții cu paralizii periodice în plin atac. În unele miopatii congenitale benigne și neevolutive descrise recent sunt necesare colorații speciale pentru a scoate în evidență anomalii morfologice specifice; acestea vor fi menționate în secțiunile următoare corespunzătoare.

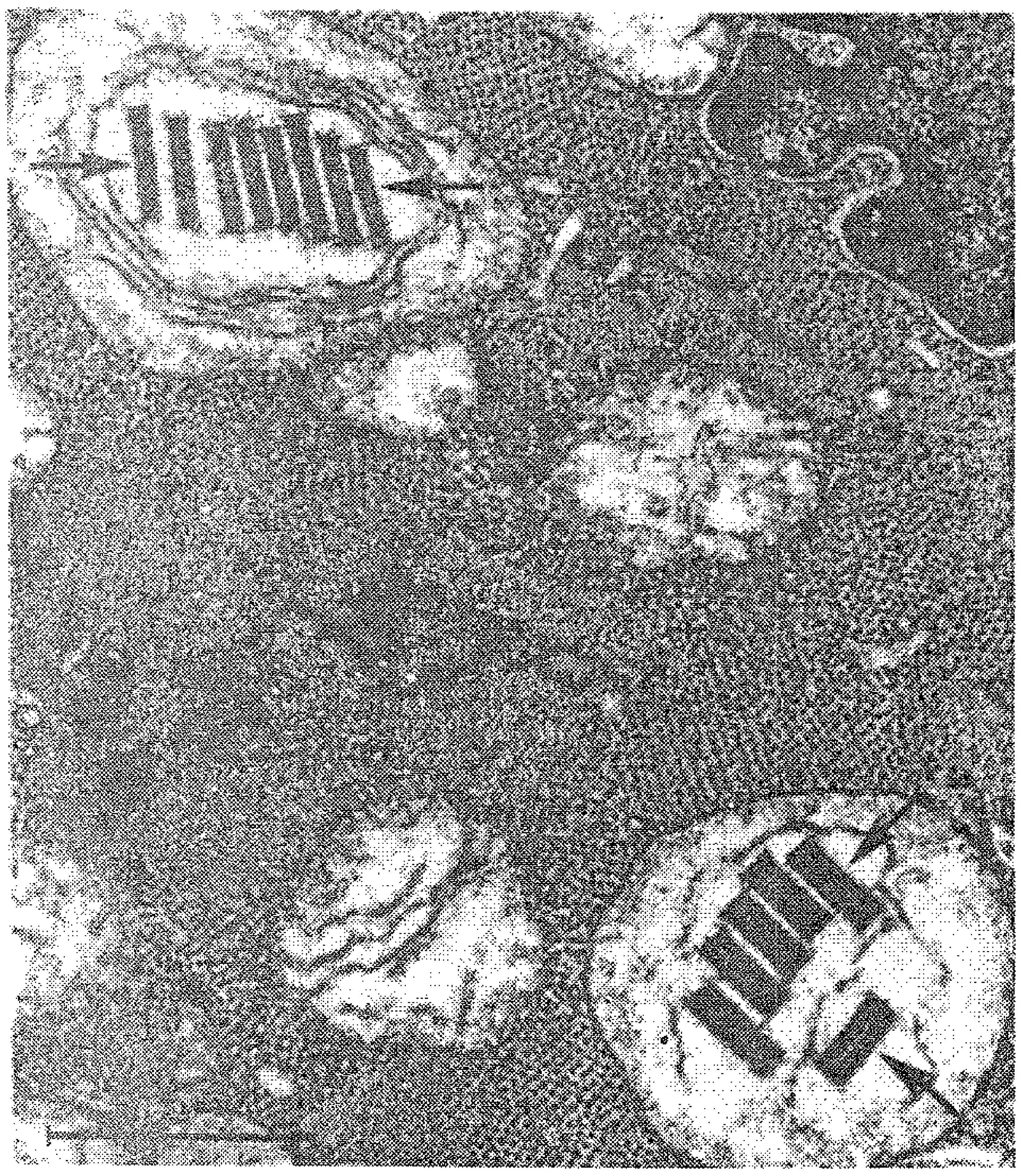


Fig. 22.8. Secţiune transversală a unui muşchi cvadriceps de la un pacient cu miopatie mitocondrială care ilustrează raze de incluziuni paracristaline dintr-o mitocondrie afectată. Măsura de jos stânga = 1 μm (oferită de Dr. Michael Cullen).

Bibliografie

Dale, H. (1934). *Chemical transmission of the effects of nerve impulses.* În: *British Medical Journal*, **ii**, 835–837.

Huxley, H.E. and Hanson, J. (1960). *The structure and funcţion of muscle*, Vol. 1 (ed. G.H. Bourne). În: Academic Press, New York.

Landon, D.N. (1992). *Skeletal muscle - normal morphology, development and innervation.* În: *Skeletal muscle pathology*, 2nd (ed. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 1-94. Churchil Livingstone, Edinburgh.

Taylor, D.J., *et al*, (1988), *CA^2 + – ATPase deficiency in a patient with an exertional muscle pain syndrome.* În: *Jorurnal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry*, **51**, 1425 – 33.

Walton, J.N. (1981). *Diffuse exercise-induced muscle pain of undetermined cause relieved verapamil.* În: *Lancet*, **i**, 993.

Walton, J.N. (Sir John) (1987). *Introduction to clinical neuroscience*, 2nd edn. În: *Baillière Tindall*, London. edn.

Walton, J.N., *et al.*(1993). *Discorders of function in the light of anatomy and physiology.* În: *Brain's diseases of the nervous system*, 10th edn. pp. 28-32. Oxford University Press.

Walton, J.N. and Mastaglia, F.L. (1980). *The molecular basis of muscle desease.* În: *The molecular basis of neuropathology* (ed. R.H.S. Thompson and A.N. Davison). Edward Arnold, London.

Wray, D. (1994). *Neuromuscular transmission.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 139-78. Churchill Livingstone, Edinburgh.

22.2. Distrofiile musculare

Distrofiile musculare pot fi definite ca miopatii degenerative primare cu determinare genetică; unele miopatii mai rare sunt tot genetic determinate, dar nu sunt considerate distrofii musculare în toată accepţiunea acestui termen Şi acestea vor fi descrise mai jos.

Clasificare

Clasificarea este singurul ghid sigur pentru aprecieri prognostice şi sfat genetic; cea mai satisfăcătoare clasificare clinicogenetică a distrofiilor musculare „pure", bazată pe cunoştinţele curente , este prezentată în continuare.

1) Distrofii musculare legate de cromozomul X:
   - a) severă (Duchenne);
   - b) benignă (Becker);
   - c) benignă cu contracturi precoce (Emery–Dreifuss);
   - d) benignă cu acantocite (Sindromul McLeod);
   - e) scapuloperoneală (rară).
2) Distrofii musculare autosomal recesive:
   - a) forma centurilor (de obicei scapulohumerală, rar pelvifemurală);
   - b) tipul infantil, asemănător cu Duchenne;
   - c) tipul distal;
   - d) distrofia musculară congenitală.
3) Distrofii musculare autosomal dominante:
   - a) facioscapulohumerală;
   - b) scapuloperonieră;
   - c) proximală (a centurilor) tardivă;
   - d) benignă cu debut precoce şi contracturi (Bethlem? Emery – Dreifuss?);
   - e) distală;
   - f) oculară;
   - g) oculofaringiană.

Deşi această clasificare este cuprinzătoare, apar cazuri dificil de încadrat în vreunul din tipurile de mai sus.

Etiologie

Astăzi, există dovezi clare ca în distrofia Duchenne membrana plasmatică a fibrei musculare permite pătrunderea necontrolată a ionilor de calciu. Aceasta produce arii de hipercontracţii miofibrilare şi acţiunea protezelor neutre activate de calciu care, la rândul lor, produc necroza fibrelor musculare. Gena responsabilă pentru distroia Duchenne a fost izolată în 1987 în porţiunea Xp *21* a cromozomului X. Este una dintre cele mai mari gene cunoscute în genetica umană, având o lungime de aproape două megabaze. Genele pentru distrofiile Duchenne şi Becker sunt alelice. Expresia lor clinică depinde, cel puţin în parte, de numărul şi de extinderea deteriorărilor din genă. Totuşi, unii pacienţi cu distrofie Duchenne nu au deteriorări în genă şi la ei se presupune că ar exista o mutaţie punctuală. Identificarea genei a condus la izolarea lipsei produsului genei, o proteină numită distrofină care este total absentă în aproape toate cazurile de distrofie Duchenne şi foarte redusă la cei cu varietate Becker. Distrofina este un component structural vital al membranei fibrei musculare scheletice; absenţa sau deficienţa sa determină incompetenţa funcţională a membranei plasmatice, ceea ce conduce la procesul de distrugere a fibrelor amintit mai sus. Astăzi se ştie că gena

responsabilă pentru distrofia musculară X - legată Emery–Dreifuss este localizată pe partea distală a braţului lung al cromozomului X (X_q28), cea responsabilă pentru distrofia facioscapulohumerală a fost identificată pe cromozomul *4*, cea responsabilă pentru distrofia forma centurilor pe cromozomul *15* iar cea a distrofiei miotonice pe cromozomul *19*; continuă în permanenţă să apară noi date despre lipsuri sau defecte genice în alte tipuri de distrofii musculare, ceea ce determină îmbogăţirea informaţiilor despre patogeneza acestor boli.

Distrofiile musculare sunt boli oarecum rare dar apar pretutindeni şi afectează toate rasele; tipul Duchenne este cel mai frecvent cu o incidenţă de 13 – 39 la 100 000 de naşteri normale. Prevalenţa a fost estimată la 2,48 la 100 000, iar pentru forma Becker la 2,38 la 100 000 (aceşti pacienţi trăiesc mult mai mult – incidenţa cumulativă la naştere în cea de a doua condiţie – Becker – este de 1/3 faţă de prima – Duchenne –). Unele variante ale bolii sunt mai frecvente în anumite părţi ale lumii comparativ cu altele (a se vedea mai jos).

Anatomie patologică

Modificările au fost schiţate în secţiunea despre biopsia musculară. Trăsătura histologică patognomonică a distrofiei Duchenne precoce este că pe secţiuni transversale ale muşchiului colorate cu hematoxilin – eosină apar fibre hialinizate opace, dispersate (datorate hipercontracţiei miofibrilare descrise mai sus). Alte trăsături distrofice care includ necroza segmentară, regenerarea şi, ca un corolar, variabilitatea în mărimea fibrelor etc. sunt mai puţin evidente la început dar apar în evoluţia bolii ca şi în alte forme de distrofii. Din motive încă neclare, infiltratele celulare perivasculare nu sunt rare în varietatea facioscapulohumerală. În distrofia Duchenne şi, într-o mai mare măsură în varietatea Fukuyama a distrofiei congenitale, se întâlnesc forme variate de disgenezie cerebrală, în timp ce în distrofia miotonică este obişnuit un oarecare grad de atrofie corticală cu dilataţie ventriculară.

Electromiografia

(a se vedea şi secţiunea 2.5)

Aceasta evidenţiază activitatea musculară voluntară caracteristică oricărei forme de miopatie; activitatea spontană este de obicei absentă dacă muşchiul este relaxat, deşi ocazional pot apărea potenţialele de fibrilaţie spontane şi unde ascuţite pozitive, mai ale în cazurile rapid evolutive.

Simptome şi semne

Simptomele şi semnele bolii depind de muşchii implicaţi iniţial în procesul patologic şi de evoluţie. Slăbiciunea centurii pelviene determină încetinire mersului, imposibilitatea fugii, căderi frecvente, dificultăţi în urcarea scărilor, în ridicarea de jos şi, uneori, accentuarea lordozei lombare şi mers clătinat. Căţăratul pe propriile picioare la ridicarea de la podea (semnul Gowers) este caracteristic dar nespecific pentru că apare în orice tulburare în care centura pelvină este slabă. Implicarea centurii scapulare dă o aparenţă de moliciune şi tendinţa de proeminenţă a scapulelor la abducţia braţelor. Mulţi pacienţi folosesc un truc pentru a ridica o mână la nivelul feţei sau capului prin susţinerea cotului cu cealaltă mână. Scăderea de forţă la musculatura facială, ca în distrofia facioscapulohumerală, determină inabilitatea de a fluiera, de a mişca buzele în diverse grimase sau de a închide ochii. Afectarea distală de la nivelul extremităţilor (ca în varietatea distală) determină scăderea de forţă la strângerea mâinii şi a mişcărilor degetelor şi apariţia aspectului de picior căzut. Contracturile sunt obişnuite în toate formele de distrofii aflate în stadii evolutive avansate, dar sunt văzute mai ales în tipul Dunchenne. Ele sunt datorate scăderii forţei în muşchii ai căror antagonişti rămân puternici; deformitatea în echinovarus al piciorului este văzută în cazuri avansate de distrofie Duchenne, ceea ce determină pacientul să meargă pe vârfuri; în acest caz muşchiul tibial anterior este slab în timp ce muşchii posteriori ai gambei rămân puternici. Contracturile sunt accentuate de factori posturali, mai ales la pacienţii dependenţi de scaunul pe rotile; la aceştia, bicepşii şi muşchii posteriori ai coapsei se scurtează. Cea mai importantă trăsătură clinică a tuturor formelor de distrofie este că muşchii sunt afectaţi selectiv. Deşi există diferenţe în modelul afectărilor musculare la diferite subvarietăţi, cel mai des afectaţi la nivelul membrului superior sunt dinţatul, pectoralii, bicepsul şi brahioradialul care sunt slabi şi atrofici, în timp ce deltoidul şi tricepsul rămân relativ neafectaţi. La membrul inferior, cvadricepsul şi tibialul anterior sunt primii afectaţi, în timp ce loja posterioară a gambei rămâne indemnă; în forma centurilor, musculatura coapsei este deseori afectată în întregul ei.

Tipul Duchenne sever X - legat

Deşi această suferinţă este datorată unei gene recisive X-legate, aproape jumătate dintre băieţii afectaţi sunt cazuri sporadice şi în aproape o treime din cazuri se presupune că boala apare ca rezultat ale unei noi mutaţii care are loc în celulele ovariene ale mamei sau bunicii materne.

De obicei, boala apare spre sfârşitul celui de al treilea an de viaţă cu încetinirea mersului, căderi frecvente şi cu dificultăţi în urcarea scărilor. Totuşi, biopsia musculară obţinută în primele săptămâni după naştere la cazurile preclinice (estimarea CK serice la naştere, fraţi cu boala clinică sau preclinică) arată că boala este activă chiar la naştere şi mulţi copii afectaţi deprind târziu mersul (la 18 luni sau mai târziu). Fără îndoială că simptomele şi semnele precoce, chiar dacă sunt uşor recunoscute de părinţi care le-au observat la proprii copii mai mari, sunt foarte greu de decelat de către medic. Este important să se ia în consideraţie posibilitatea apariţiei acestei boli la un băiat cu mers întârziat sau cu dificultăţi la mers, când măsurarea CK serice este disponibilă şi pozitivă. Hipertrofia muşchilor gambei şi uneori a cvadricepşilor şi deltoizilor apare în 90 % din cazuri într-un anumit stadiu de boală, după care se estompează. Acest fenomen deseori numit pseudohipertrofie este cel mai des datorat adevăratei hipertrofii a fibrelor musculare neafectate. Majoritatea pacienţilor evoluează lent spre deteriorare, devenind incapabili de a merge pe la vârsta de 10 ani, existând o perioadă de aparentă ameliorare între 5 şi 8 ani, când rata deteriorării este mascată de procesul normal de dezvoltare musculară. Când băiatul bolnav devine dependent de scaunul cu rotile, apar deformări scheletice progresive şi atrofii. Moartea se produce prin inaniţie, infecţii respiratorii sau insuficienţă cardiacă. Dacă îngrijirea este bună şi ea include prevenirea scoliozei şi tratamentul precoce al complicaţiilor, inclusiv asistarea respiratorie cu controlul cronic al ventilaţiei alveolare la cazurile care necesită aceasta, mulţi suferinzi pot supravieţui până în decada a treia de viaţă. Unii pacienţi slăbesc iar alţii devin obezi; uneori se poate observa macroglosie şi/sau absenţa unor dinţi incisivi.

Coeficientul de inteligență este cu cel puțin 10 % mai scăzut decât într-un grup de control comparabil ca vârstă și sex. Atrofia scheletică poate afecta oasele lungi care se pot fractura la traumatisme minime. Afectarea miocardului este invariabilă, deși inițial nedecelabilă clinic; ECG arată în mod tipic unde R înalte în deviațiile precordiale drepte și unde Q adânci în derivațiile membrelor și în precordialele stângi.

Tipul benign X - legat (Becker)

În această boală, debutul are loc între 5 și 25 de ani; ea poate fi transmisă de bărbați afectați prin fiice purtătoare la nepoți. Deseori există o fază inițială de hipertrofie musculară generalizată înaintea apariției scăderii de forță și a atrofiilor din musculatura centurilor, inițial pelvină, apoi și cea scapulară. Mulți pacienți nu mai pot merge după 25 de ani (sau mai mulți) de la debut. Interesarea cardiacă este în general absentă, contracturile și deformările scheletice apar târziu și mulți pacienți, deși sever handicapați, supraviețuiesc până la o vârstă normală.

Tipul Emery - Dreifuss

Această distrofie musculară X-legată este datorată unei gene localizate pe regiunea X_q *28* a brațului lung al cromozomului X, legată de gena Factorului VIII. Slăbiciunea musculară și atrofiile au o distribuție predominantă humeroperoneală; debutul lor se produce la vârsta de 5 – 15 ani, progresia bolii este lentă, dar cu apariția precoce a contracturilor (mai ales la nivelul cefei, genunchilor și a gleznelor) și a implicării cardiace care determină anomalii de conducere, mulți dintre pacienți necesitând instalarea unui *pace – maker*.

Tipul scapuloperonier X- legat

Deși atrofia musculară scapuloperonieră este în mod obișnuit mai de grabă neurogenă decât miogenă și mai des cu transmisie dominantă decât X-legată, au fost familii în care s-a descris această miopatie X-legată. Condiția se aseamănă cu varietatea Emery - Dreifuss, dar cu certitudine că acestea sunt două boli diferite.

Miopatia McLeod

Această rară tulburare X-legată a sistemului antigen eritrocitar Kell care produce acantocitoză se datorează unei gene de pe brațul scurt al cromozomului X. Indivizii afectați au creșterea CK serice și o miopatie nespecifică subclinică cu modificări histologice în mușchiul biopsiat care amintește oarecum de cele din distrofia musculară.

Screeningul neonatal

Prin utilizarea tehnicii luciferazei pentru estimarea CK serice folosind o singură picătură de sânge pe o hârtie de filtru, a devenit posibil să se identifice la naștere (cu confirmarea ulterioară din sânge venos) băieții nou-născuți care vor dezvolta ulterior distrofie musculară Duchenne. Acest test simplu și performant permite identificarea preclinică a bolii și practic poate duce la o prevenire a nașterilor ulterioare de băieții afectați precum și la stabilirea unui diagnostic precoce, cu speranța că terapia genei (a se vedea mai jos) va deveni curând disponibilă. Observațiile de până acum sugerează că majoritatea mamelor ar vrea să știe după naștere dacă copilul lor va dezvolta o boală cu handicap sau nu.

Dezvoltări ale geneticii moleculare, detecția purtătorilor, diagnosticul prenatal și cercetări pe embrioni

În familiile în care se știe că a fost transmisă gena pentru distrofiile Duchenne sau Becker, orice soră a unui băiat distrofic are 50 % șansa să fie purtătoare; dacă ea este purtătoare, 50 % din băieții ei vor fi afectați de boală iar 50 % din fetele ei vor fi de asemenea purtătoare. În familiile în care un caz izolat este prezumat a fi urmarea unei noi mutații, probabilitatea statutului de purtător sănătos a surorii unui băiat distrofic este mult mai mică și a diferi, desigur, dacă mutația s-a produs în ovarul mamei sau bunicii sale (în acest din urmă caz mama sa ar fi purtătoare). Unele purtătoare sănătoase arată semne minore clinice, biochimice și histologice de distrofie musculară. La altele (purtătoare manifeste) aceste semne sunt mai severe. Faptul se datorează lyonizării inegale a cromozomului X.

Mulți ani, estimarea CK serice prin metoda Bayesiană cu scopul de a determina probabilitatea ca o femeie tânără să fie sau nu purtătoare a fost cea mai bună metodă de detectare a purtătorilor și totodată cea mai facilă de efectuat pe adolescente. Multe femei purtătoare astfel detectate se hotărau să nu aibă copii; altele preferau avortul selectiv al fătului de sex masculin, identificat prin amniocenteză, la vârsta de aproximativ 14 săptămâni. Dar, situația s-a schimbat după descoperirea genei bolii Duchenne. Utilizarea unei tehnici ADN (*DNA restriction fragment length polymorphisms – RFLP* –) legate de genă a făcut ca decelarea purtătorilor să se facă cu mare acuratețe în multe familii (cu un grad de siguranță de aproximativ 98 %). Totuși, folosirea probelor complementare ADN și relația în lanț a polimerazei detectează încă numai 65 % dintre mutații; analizele de *linkage* sunt utile numai în familiile cu purtători cunoscuți și nu în cele cu cazuri sporadice. Compararea anomaliilor distrofinei decelate prin imunofluorescență și analiza *immunoblot* cu colorarea distrofinei pe secțiuni din biopsii musculare (colorare care arată pătată, mozaicată, la purtătorii manifești) se dovedește a fi una din cele mai bune tehnici de detectare a purtătorilor.

După introducerea biopsiei de vilozități corionice ca metodă alternativă de stabilire a sexului fetusului, o procedură posibil de efectuat la 8 – 9 săptămâni de la concepție și cu complicații mai reduse decât amniocenteza, diagnosticul prenatal la fetușii masculi folosind RFLP devine posibil în vederea avortului selectiv al fătului masculin afectat. De o importanță chiar mai mare este următorul pasaj din legea despre „Fertilizarea umană și acțiuni asupra embrionilor umani" din Marea Britanie, adoptată în 1990, care permite experimente sub licență asupra preembrionilor în primele 14 zile după fertilizarea naturală sau după fertilizarea *in vitro* a ovulului femeii purtătoare cu sperma soțului; în cazul fertilizării *in vitro* se poate stabili un diagnostic la preimplantare. Aceasta va permite femeilor purtătoare de gene responsabile pentru distrofiile musculare Duchenne sau Backer să aibă copii sănătoși (băieți neafectați și/sau fete nepurtătoare).

Distrofia musculară forma centurilor

Această formă de boală apare în mod egal la ambele sexe începând din a doua sau a treia decadă de viață dar, uneori, poate apărea și mai târziu. Este cea mai puțin definită dintre formele comune de distrofie musculară; există sugestii că multe cazuri sunt distrofii Becker, purtători manifești de gene Duchenne sau bolnavi cu atrofie musculară spinală, polimiozită sau miopatii metabolice. Unii autori care preferă să folosească termenul de „sindrom al centurilor“ se întreabă dacă o distrofie musculară forma centurilor există de fapt iar alții sugerează că această formă ar trebui împărțită în subvarietățile scapulohumerală și pelvifemurală. Cu certitudine, în multe cazuri și familii, boala este datorată unei gene autosomal recesive localizată recent pe cromozomul *15*. Totuși, în familiile în care apar cazuri cu debut întârziat, moștenirea este în mod clar autosomal dominantă iar transmisia dominantă a fost găsită la o familie ai cărei bolnavi aveau vîrstă de debut tânără și dezvoltau precoce contracturi (așa- numită miopatie Bethlem) și deseori cu cardiomiopatie care amintește de cea observată în distrofia Emery - Dreifuss.

Situarea exactă a „sindromului de spate rigid“ în care contracturile apar la indivizi de sex masculin cu vârsta între 10 și 20 de ani, la nivelul mușchilor cefei, paraspinali și deseori la nivelul coatelor și genunchilor, indivizi la care există și semnele unei miopatii generalizate de gravitate medie este încă incertă. Situația rămâne deci confuză și va fi clarificată numai când va fi posibil să se dovedească că varietatea centurilor include una sau două sau mai multe entități diferite de boală.

În aproape jumătate din cazuri, slăbiciunea musculară începe la nivelul mușchilor centurii scapulare iar musculatura centurii pelvine poate să nu fie afectată mai mulți ani; în celelalte cazuri, musculatura centurii pelvine este prima implicată, boala afectând musculatura centurii scapulare după perioade de până la 10 ani. Creșterea în volum a musculaturii gambei nu este rară. Uneori scăderea de forță și atrofiile musculare nu sunt inițial simetrice și câte odată boala staționează pentru un timp dar, de obicei, pacienții sunt sever handicapați după 20 de ani de evoluție a acesteia.

Evoluția este în general mai bună la forma cu debut scapular. Contracturile și deformările scheletice apar târziu, dar au o progresie rapidă dacă pacientul devine dependent de scaunul cu rotile. Mulți bolnavi sunt sever handicapați la vârste medii și mulți mor înainte de vârsta normală de deces.

Distrofia musculară a copilăriei cu transmisie autosomal recesivă

Existența acestei varietăți oarecum rare a fost confirmată de apariția ocazională la tinere fete a unei distrofii musculare care la o privire superficială semăna cu Duchenne; cazurile apăreau în familii în care consangvinitatea parentală sugera o modalitate de transmisie genetică autosomal recesivă. Această formă este clinic similară cu tipul Duchenne, dar mai benignă. De regulă, este mai benignă și decât forma adecvată de distrofie Duchenne care apare la fete cu translocarea cromozomală X_p*21*. Această varietate de boală, rară în Marea Britanie și în America de Nord, este mult mai frecventă în Orientul Mijlociu și în Africa de Nord. Debutul poate să fie în al doilea an de viață, dar este cel mai frecvent între 6 și 10 ani; sunt cazuri rare cu debut tardiv, până la 14 ani. Evoluția bolii este relativ lentă și pacienții devin incapabili de a merge în a doua decadă de viață cu limite variind între 15 și 40 de ani. Modelul clinic al bolii este similar cu cel din boala Duchenne și cei mai mulți pacienți mor la vârste medii.

Distrofia musculară congenitală

Această boală rară se prezintă cu hipotonie musculară severă de la naștere, care este acompaniată de scădere de forță musculară și amiotrofii relativ nonprogresive. Mulți copii afectați au contracturi musculare întinse care sugerează artrogripoza congenitală multiplă. Uneori, scăderea forței musculare se accentuează rapid după naștere și boala se termină fatal în primul an de viață dar, în cele mai multe cazuri, această scădere de forță musculară nu este progresivă. Puțini dintre pacienții afectați sunt capabili să stea în șezut sau să se ridice neajutați și prognosticul este constant nefavorabil. Diagnosticul diferențial cu o atrofie spinală neuropatică este dificil și se bizue pe EMG, studiul enzimelor serice și biopsie musculară. Implicarea ocazională a unor rude confirmă că această boală rară poate fi datorată unei gene autosomal recesive. Ea poate fi diferențiată de miopatiile congenitale benigne, discutate mai jos, în primul rând prin severitatea mai mare, iar în al doilea rând prin faptul că la biopsia musculară apar modificări similare cu cele observate în alte forme de distrofie musculară.

Au fost identificate două subvarietăți relativ specifice. În varietatea hipotonă – sclerotică (sindromul Ullrich) există o miopatie congenitală nonprogresivă cu volum muscular armonios scăzut, contracturi proximale, hipotonie distală severă și hiperextensibilitate, cu respectarea musculaturii faciale, cu proeminența calcaneului, arc palatal înalt, hiperhidroză și inteligență normală. Varietatea Fukuyama este datorată unei gene autosomal recesive; este obișnuită în Japonia și mai rară în alte țări. Trăsăturile principale sunt distrofia musculară progresivă cu debut precoce la care se asociază retardul mental și epilepsia. Mușchiul este modificat ca în distrofia Duchenne; creierul este sediul a numeroase displazii cerebrale și cerebeloase, micropoligiriei, a numeroase fascicule aberante de fibre mielinizate; există o paloare a mielinei și glioză în substanța albă.

Distrofia musculară facioscapulohumerală

Această varietate moștenită printr-un mecanism autosomal dominant și datorată unei gene de pe cromozomul *4* apare în mod egal la cele două sexe și poate să apară la orice vârstă, din copilărie până în viața adultă, dar este mai frecvent observată în adolescență. Implicarea facială cu buzele țuguiate („de tapir“) și dificultăți la închiderea ochilor este vizibilă de la început și este acompaniată de slăbiciunea mușchilor centurii scapulare cu scapule alate și pectorali atrofici. Hipertrofiile musculare sunt rare; la membrele inferioare mușchii anteroexterni ai gambei sunt de obicei primii implicați, determinând apariția aspectului de picior căzut bilateral. La mulți pacienți, evoluția este lungă, cu perioade de oprire aparentă a acesteia, așa încât contracturile și deformările scheletice apar târziu. Totuși, uneori, evoluția este mai rapidă și apare precoce o hiperlordoză lombară. În alte cazuri boala este abortivă și, odată ce anumiți mușchi au fost afectați, extinderea la alții încetează. Mulți indivizi afectați supraviețuiesc și rămân activi până la vârste normale. Miocardul nu este afectat iar inteligența este în limite normale. Ca și în distrofia musculară forma centurilor, este clar că, în unele cazuri rare cu un sindrom clinic atipic, procesul patologic este mai de grabă neuropatic (atrofie musculară spinală) decât miopatic. În unele cazuri miopatice, la biopsia musculară se observă infiltrate inflamatorii neașteptat de extinse dar nu se obțin rezultate favorabile la tratamentul cu steroizi.

Diagnosticul depinde de nivelul enzimelor serice, de aspectul EMG, dar mai ales de aspectul mușchiului la biopsia musculară; localizarea recentă a genei implicate face ca folosirea unor tehnici ADN (RFLP) să permită stabilirea unui diagnostic mult mai precis.

Recent, s-a individualizat o asociere între această formă de distrofie şi surditate neurosenzorială, retard mental, teleangiectazii retiniere cu exsudate sau dezlipiri (sindromul Coat). Cazurile pot fi individuale sau familiale. Tulburările de debut pot fi diplegia facială şi surditatea neurosenzorială. Semnificaţia acestor asocieri morbide inconstante este încă incertă, dar tulburările de debut sunt importante în perspectiva aplicării unui tratament corespunzător.

Distrofia musculară distală

Distrofia musculară distală cunoscută şi sub denumirea de tipul Welander este rară în Marea Britanie şi în Statele Unite, dar nu şi în Suedia. Este transmisă printr-un model autosomal dominant şi debutează de obicei între 40 şi 60 de ani. Este întâlnită la ambele sexe. Scăderea de forţă musculară începe la muşchii mici ai mâinii şi în loja anterolaterală a gambei, nu implică musculatura proximală, ceea ce o diferenţiază de atrofia musculară peronieră cu care este deseori confundată. În Suedia, această boală este relativ benignă, dar în alte ţări au fost observate forme mai grave prin severitate şi evoluţie.

Recent a fost recunoscută o formă distală care apare la adulţii tineri printr-o modalitate de transmitere autosomal recesivă; boala se aseamănă histologic dar nu şi clinic cu forma Duchenne, afectând iniţial muşchii gastrocnemieni, soleari şi tibiali anteriori, extinzându-se mai târziu spre coapse şi fese. La membrele superioare apare o moderată implicare a musculaturii antebraţului cu respectarea muşchilor mici ai mâinii. Această varietate trebuie deosebită de o alta, de asemenea autosomal recesivă, în care există o atrofie progresivă de fibre musculare cu pierderea acestora şi cu prezenţa unor vacuole cu dublu contur (sau „înrămate") care conţin corpuri lamelare concentrice, însă fără necroze sau regenerări de fibre. Acest tip este mai sever, implică muşchii flexori ai membrelor superioare, mai rar extensorii şi se poate asocia cu cardiomiopatie.

Varietăţile oculară şi oculofaringiană

Implicarea musculaturii extrinseci a globilor oculari este rară în distrofiile musculare, apărând uneori în distrofia miotonică (vezi subcap. 22.4). În trecut, pacienţii cu ptoză şi limitare progresivă a mişcărilor globilor oculari fără diplopie erau etichetaţi ca având o oftalmoplegie nucleară progresivă, dar Kiloh şi Nevin au interpretat modificările histologice ca fiind miopatice. Ei au tras concluzia că oftalmoplegia externă progresivă este o formă de distrofie musculară pe care au denumit-o miopatie oculară. Au fost comunicate cazuri sporadice şi cazuri familiale cu transmisie autosomală fie dominantă, fie recesivă. Mai târziu s-a constatat că unii dintre aceşti pacienţi aveau şi semne de afectare a sistemului nervos şi pigmentare retiniană (sindromul Kearns – Sayre). La această ultimă categorie de bolnavi s-a observat o patologie mitocondrială larg răspândită în muşchi şi creier.

Astăzi a devenit clar că multe dar nu toate cazurile de oftalmoplegie externă progresivă sunt miopatii mitocondriale. Puţini dintre aceşti pacienţi au atrofie musculară spinală cu pierderea neuronilor din nucleii oculomotorii precum şi cu neuropatii periferice. Deşi termenul de miopatie oculară sau de distrofie musculară oculară îşi pierde din popularitate, el rămâne cel mai satisfăcător pentru a desemna puţine cazuri inexplicabile de oftalmoplegie externă progresivă.

Aceeaşi concluzie trebuie trasă în relaţie cu miopatia oculofaringiană, un termen introdus de Victor şi colab. în 1962 pentru a identifica pacienţi cu oftalmoplegie externă progresivă tardivă asociată cu disfagie. Unele cazuri sunt sporadice, dar s-au decelat şi transmisii autosomal dominante în familiile cu strămoşi canadieni - francezi. În mod cert, la autopsie, aspectul este de miopatie dar, ca şi în miopatia oculară, la unele cazuri a fost observată patologia mitocondrială, în timp ce la mulţi alţii s-au observat variate modificări ale fibrelor musculare (cariate sau „mâncate de molii", *„ragged-red fibers"* sau fibre roşii – rugoase, vacuolizări „înrămate"). Oftalmoplegia externă apare în mod obişnuit la 40 – 50 de ani dar rareori devine simptomatică (deci rareori deranjează bolnavul) în timp ce disfagia devine din ce în ce mai supărătoare; sunt, de asemenea, prezente uşoare tulburări ale forţei musculare la nivel facial, al cefei şi în musculatura proximală a membrelor.

Tratament

Întrucât tratamentul cronic cortizonic este mult prea puţin eficient în reducerea progresiei distrofiei Duchenne, se consideră că dezavantajele acestui tratament întrec avantajele. În prezent nu există nici un tratament medicamentos pentru vreo formă de distrofie musculară. Totuşi, s-au depus multe eforturi, mai ales pentru forma Duchenne dar şi pentru alte tipuri de boli neuromusculare, de a se putea preciza modelul evolutiv al bolii şi a se asigura un tratament simptomatic şi al complicaţiilor. Infecţiile respiratorii necesită terapie antibiotică, fizioterapie şi chiar aspiraţii orotraheale. Speranţa stă în terapia genetică, având ca obiectiv înlocuirea unui produs al genei defecte sau care lipseşte cum ar fi distrofina, reparare care trebuie să fie cât mai precoce, eventual *in utero*. Transferul de mioblaşti care poate reface distrofina în muşchii deficitari ai şoarecilor *mdx* şi în extensorul scurt al degetelor băieţilor cu distrofie Duchenne nu pare să devină un tratament eficient, din cauza numărului mare de mioblaşti necesari pentru a se obţine un efect clinic notabil, chiar dacă problema respingerii grefelor ar fi astăzi complet rezolvată. Blocanţii de ioni de calciu, ca flunarizina şi nifedipina, nu sunt eficienţi iar diltiazemul s-a dovedit a avea un efect favorabil limitat. Electrostimularea cronică de joasă frecvenţă a cvadricepşilor băieţilor cu distrofie Duchenne poate produce o uşoară creştere a forţei musculare locale, dar această metodă nu pare să-şi găsească un loc în tratamentul actual.

Exerciţiile fizice moderate pot întîrzia agravarea deficitul de forţă musculară şi apariţia contracturilor. Un program regulat de exerciţii trebuie început curând după stabilirea diagnosticului sub supravegherea unui fizioterapeut, apoi continuat la domiciliu. Întinderea pasivă a tendoanelor care au tendinţa să se scurteze (mai ales a tendonului lui Achille) este utilă ca şi poziţionarea favorabilă a membrelor inferioare în cursul somnului de noapte. Susţinerea spinală este utilă pentru a întârzia instalarea scoliozei, dar astăzi este clar că în multe cazuri fuziunea spinală (operaţia Luque) este mult mai eficientă pe termen lung şi ar trebui luată în consideraţie ca mijloc profilactic, când riscul apariţiei cifoscoliozei (cu sindromul restrictiv respirator secundar) este mare. Dispozitivele mecanice de extensiune şi de facilitate a ortostaţiunii pot ajuta mulţi pacienţi pentru perioade lungi de timp. Chirurgia asupra tendonului Achille în cazuri bine selecţionate este benefică, deşi multă vreme ea a fost privită cu mari rezerve; şi alte proceduri chirurgicale pot aduce beneficii bolnavilor dacă ele sunt urmate imediat de mobilizarea acestora cu ajutorul unor dispozitive mecanice de mers. Când crampele muşchilor gambei devin supărătoare (în distrofia Becker), fasciotomia gastrocnemianului poate ajuta. Imobilizarea pacienţilor cu distrofie musculară trebuie

evitată cât de mult este posibil, pentru că aceasta duce frecvent la deteriorarea stării bolnavilor. Metodele chirurgicale pot ajuta un timp bolnavii cu distrofie Duchenne (pentru 1 – 2 ani), dar trebuie gândită perioada de acomodare la scaunul cu rotile. Multe alte dispozitive adecvate stării fizice a bolnavului pot deveni utile, influențând calitatea vieții, iar sfaturile terapeutice ocupaționale pot avea un efect de neprețuit.

S-a crezut mult timp că într-o boală progresivă, cum ar fi distrofia musculară, asistarea respiratorie în stadiile terminale este nejustificată pentru că prelungește suferința printr-o străduință inutilă. Dar astăzi este clar că, mai ales în prezența unei cifoscolioze care prin insuficiența respiratorie determină hipoventilație și hipercapnie, asistarea respiratorie diminuează efectele hipoventilării alveolare: cefaleea, letargia, somnolența care pot agrava suferințele preexistente ale bolnavilor. La pacienții obezi cu boală Duchenne poate să apară în somn apneea obstructivă iar la pacienții cu alte boli neuromusculare (miopatii congenitale variate, distrofii miotonice, boli ale neuronului motor) pot apărea insuficiențe respiratorii severe datorate paraliziei diafragmului. Aceste situații se pot întâlni la bolnavii din ambulator; când capacitatea vitală scade sub 700 ml, viața lor este în pericol. Hipoventilația este mai accentuată în timpul nopții. Metodele de supleere a deficienței respiratorii includ paturi care se pot înclina, aparate de respirat sau măști respiratorii cu presiune pozitivă ca și antrenamente pentru mișcări inspiratorii eficiente. Ventilația cu presiune pozitivă prin mască aplicată intermitent în cursul nopții poate duce la o îmbunătățire dramatică a calității vieții diurne și la o mai lungă supraviețuire.

Nu de mai mică importanță este asistența psihologică a pacienților care poate cere multă răbdare și înțelegere din partea părinților, medicilor, surorilor, și a asistenților sociali. Optimismul și încurajările, deși nejustificate în fond datorită deteriorării continue a stării bolnavilor, sunt foarte necesare și un suport psihologic constant trebuie menținut.

Evoluție și prognostic

Aceste aspecte au fost menționate la fiecare subvarietate a acestor boli.

Bibliografie

Arahata, K., *et al.* (1989). *Dystrophin diagnosis; comparison of dystrophin abnormalities by immunoblot analysis.* În: *Proceedings of the National Academy of Science of the USA,* **86**, 7154-58.

Arahat, K., *et al.* (1989). *Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenn's muscular dystrophy.* În: New England Journal of Medicine, **320**, 138-42.

Becker, P.E. and Kiener, F. (1955). *Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie.* În: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **193**, 427-48.

Ben Ghamida, M., Fardeau, M., and Attia, N. (1983). *Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia.* În: *Muscle and Nerve*, **6**, 469-80.

Brooke, M.H., *et al.* (1989). *Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy.* În: *Neurology*, **39**, 475-81.

Bushby, K.M.D., Thambyayah, M., and Gardner-Medwin, D. (1991). *Prevelence and incidence of Becker muscular dystrophy.* În: Lancet, **337**, 1022-24.

Cullen, M.J. and Fulthorpe, J.J. (1975). *Stages in fibre breakdown in Duchenne muscular dystrophy. An electron microscopic study.* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **24**, 179-200.

Cullen, M.J., Johnson, M.A., and Mastaglia, F.OL. (1992). *Pathological reactions of skeletal muscle.* În: *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. (eds. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 123-84. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Eddtrom, L., Thornell, L.E., and Erikson, A. (1980). *A new type of hereditary distal myiopathy with characteriastic sarcoplasmic bodies and intermediate (skeletin) filaments.* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **47**, 171-90.

Edwards, R.H.T. and Griggs, R.C. (1994). *The medical and psychological management of neuromuscular disease.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 837-50. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Emery, A.E.H. (1992). *Duchenne muscular dystrophy*, 2nd edn. În: *Oxford University Press*, Oxford.

Fukuyama, Y., Kawazura, M., and Haruna, H. (1960). *A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy: report of fifteen cases.* În: *Paediatria Universitatis*, Tokyio, **4**, 5-8.

Galasko, C.S.B. (1994). *The orthopaedic management of neuromuscular disease.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 6 th edn. (ed. Lord Walton oh Detchant), pp. 851-77. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Gardner-Medwin, D. and Walton, J.N. (1994). *The muscular dystrophies.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 5th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 543-94. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Greenberg, C.R., *et al.* (1988). *Gene studies in newborn with Duchenne muscular dystrophy detected by neonatal screening.* În: *Lancet*, **ii**, 425-27.

Kiloh, L.G. and Nevin, S. (1951). *Progressive dystrophy of external ocular muscles (ocular myopathy).* În: *Brain*, **74**, 115-43.

Mastaglia, F.L. and Walton, J.N. (Lord Walton of Detchant) (eds.) (1992). *Skeletal muscle pathology*, 2 nd edn. În: *Churchill Livingstone*, Edinburgh.

Miller, R.G., Chalmers, A.C., Dao, H., Filler-Katz, A., Holman D., and Bost, F. (1991). *The effect of spine fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy.* În: *Neurology*, **41**, 38-40.

Mohire, M.D., Tandan, R., Fries, T.J., Little, B.W., Pendlebury, W.W., and Bradley, W.G. (1988). *Early-onsert benign autosomal dominant limb-girdle myopathy with contracturea (Bethlem myopathy).* În: *Neurology*, **38**, 573-80.

Mokri, B. and Engel, A.G. (1975). *Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasmamembrane of the muscle fibre.* În: *Neurology*, **25**, IIII-20.

Nicholson, G.A., Gardner-Medwin, D., Pennington, R.J.T., and Walton, J.N. (1979). *Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy: assessment o the effect of age on detection rate with serum-creatine-kinase activity.* În: *Lancet*, **i**, 692-694.

Nicholson, L.V.B., Johnson, M.A., Gardner-Medwin, D., Bhattacharya, S. and Harris, J.B. (1990). *Heterogeneity of dystrophin expression in patient with Duchenne and Becker muscular dystrophies.* În: *Acts Neuropathologico*, **80**, 239-50.

Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S., and Satoyoschi, E. (1981). *Familia distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeliod) body formation.* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **51**, 141-55.

Nonaka, I., Une, Y., Ishihara, T., Miyoshino, S., Nakashima, T., and Sugita, H. (1981). *A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy).* În: *Neuropediatrics*, **12**, 197-208.

Panegyres, P.K., Mastaglia, F.L., and Kakulas, B.A. (1990). *Limb girdle syndromes: clinical, morphological and electrophysiological studies.* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **95**, 201-18.

Skinner, R., Emery, A.E.H., Scheuerbrandt, G., and Syme, J. (1982). *Feasibility of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy.* În: *Journal of Medical Genetics*, **19**, 1-3.

Swash, M. and Schwartz, M.S. (1988). Neuromuscular diseases; a practica approach to diagnosis and management, 2nd edn. Springer, London.

Swash, M., Schwarty, M.S., Carter, N.D., Heath, R., Leak, M., and Rogers, K.L. (1983). *Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome). Its relationship to X-linked muscular dystrophy.* În: *Brain*, **106**, 717-33.

Victor, M., Hayes, R., and Adams, R.D. (1962). *Oculopharyngeal muscular dystrophy. A familial disease of late life characterised by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids.* În: *New England Journal of Medicine*, **267**, 1267-72.
Walton, J.N. (Lord Walton of Detchant) (ed.) (1994). *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. În: *Churchill Livingstone*, Edinburgh.
Walton, J.N. and Nattrass, F.J. (1954). *On the classification, natural history and treatment of the myopathies.* În: *Brain*, 77, 169-231.
Weatherall, D.J. (1989). *Gene therapy.* În: *British Medical Journal*, **298**, 691-93.
Yates, J.R.W., *et al.* (1986). *Emery-Dreifuss muscular dystrophy: localisation to Xq27.3 qter confirmed by linkage to the factor VIII gene.* În: *Journal of Medical Genetics*, **23**, 587-90.

22.3. Sindromul copilului moale

Hipotonia musculară generalizată la copil poate fi datorată multor cauze care includ paralizia cerebrală, retardul mental, tulburări metabolice variate, boli cerebrale degenerative şi un număr de tulburări neuromusculare. Atrofia musculară spinală (boala Werdnig - Hoffman) este una din cauzele importante şi în aceste cazuri hipotonia este, de obicei, accentuată şi extinsă, cu areflexie generalizată, cu slăbiciunea muşchilor respiratorii şi deseori cu fasciculaţii linguale. Diagnosticul poate fi confirmat prin EMG şi biopsie musculară. Această condiţie cu prognostic grav poate fi imitată de distrofia musculară congenitală, descrisă mai sus.

Hipotonia infantilă congenitală benignă

Termenul este deseori folosit pentru copilul cu musculatura moale la care hipotonia nu este rezultatul unei boli metabolice specifice, a handicapului mental sau a unor boli ale sistemului nervos central sau periferic; în aceste cazuri investigaţii complete care includ EMG şi biopsia musculară nu pot decela vreo anomalie specifică a fibrelor musculare, cu excepţia poate (în unele cazuri) a scăderii în grosime a acestora. Uneori, toate fibrele par să fie de acelaşi tip histologic, fapt care sugerează o tulburare a diferenţierii lor, dar aceste cazuri sunt rare. În altele, există o disproporţie marcată între numărul şi mărimea tipurilor de fibre histologic diferite (disproporţia congenitală de tipuri de fibre). Etiologia acestei ultime condiţii este necunoscută şi de obicei această disproporţie creşte cu vârsta.

Diagnosticul diferenţial este dificil din cauză că evoluţia clinică a atrofiei musculare spinale la copil este foarte variabilă. Au fost descrise trei variante clinice şi toate par să fie datorate unei gene de pe cromozomul *5q12 – q14*. *Arthrogryposis multiplex congenita*, un sindrom cu scăderea extensivă de forţă musculară, atrofii şi hipotonie cu contractura extremităţilor care este prezent de la naştere, poate fi datorat distrofiei musculare congenitale, atrofiei musculare spinale fetale, neuropatiei periferice congenitale sau creşterii excesive a presiunii intrauterine.

Fără îndoială că hipotonia infantilă congenitală benignă este multietiologică. Unii pacienţi care au hipotonie difuză similară precoce arată ulterior ameliorări, deşi muşchii rămân slabi, subţiri şi hipotonici pentru tot restul vieţii şi aceste cazuri pot fi privite ca exemple de „miopatie congenitală benignă" chiar dacă EMG şi biopsia musculară practicate la aceştia sunt deseori nespecifice. Unii dintre aceşti pacienţi par să sufere de boli musculare specifice, benigne, care vor fi menţionate în cele ce urmează.

„Central core disease" (boala sâmburelui central)

Shy şi Magee, în 1956, au descris o familie în care copii afectaţi nu puteau merge până la vârsta de 4 ani. Exista o hipotonie musculară extinsă iar biopsia musculară arăta fibre musculare mari, multe din ele având unul sau doi sâmburi centrali, având totodată şi afinităţi la colorare diferite faţă de celelalte fibre. Sâmburele central este lipsit de enzime oxidative şi de activitate fosforilazică, părând să fie nonfuncţional. Această suferinţă este cu probabilitate datorată unei gene autosomal recesive şi are o evoluţie bună; patogenia ei este obscură; au fost descrise şi transmisiuni recesive legate de cromozomul X.

Într-un sindrom clinic similar în fibrele afectate pot apărea sâmburi multipli (*multicore disease*) iar în alte cazuri sunt prezentaţi minisâmburi (*minicores*). Boala cu multi- şi mini-sâmburi este autosomal dominantă. Gena pentru boala sâmburelui central se află pe cromozomul *19q* şi este legată de cea a hiperpirexiei maligne.

Miopatia nemalinică*

Este o altă miopatie congenitală relativ neprogresivă la care în interiorul fibrelor musculare, subsarcolemal, se pot observa la microscop formaţiuni sub formă de baghete sau bastonaşe subţiri. Există semne clinice de miopatie difuză, slăbiciune a muşchilor feţei, arcuire palatală, prognatism mandibular şi modificări scheletice sugerând arahnodactilia, adică toate stigmatele sindromului Marfan. Examenul muşchilor acestor cazuri la microscopul electronic arată că baghetele subsarcolemale sunt edemaţieri selective şi degenerări de bandă Z cu distrugerea consecutivă a miofilamentelor părţilor vecine din fibra musculară.

Deşi suferinţa are o evoluţie benignă, la cei mai mulţi pacienţi există şi cazuri severe cu deces în copilărie iar insuficienţa respiratorie progresivă nu este rară. Nu există tratament specific, dar prognosticul poate fi ameliorat prin tratarea corectă a infecţiilor pulmonare, prin protezare respiratorie nocturnă intermitentă cu mască şi prin controlul eventualelor deformări scheletice periculoase.

Miopatia cu corpi dermatoglifici („în amprentă digitală"), cu agregate tubulare şi alte miopatii congenitale rare

Alte forme de miopatie asociate cu scădere de forţă musculară neprogresivă la nou- născut şi la copii au fost descrise recent. Într-o formă există hipertrofia de fibre musculare tip 2 cu incluziuni dermatoglifice a căror prezenţă este demonstrată prin microscopie electronică. Într-o altă formă se constată prezenţa extinsă a unor agregate tubulare în toate fibrele. Cauze rare de hipotonie infantilă includ miopatia cu corpi reductori (*„reducing body myopathy"*), miopatia sarcotubulară, miopatia cu corpi citoplasmatici şi miopatia autofagică benignă (*„benign autophagic myopathy"*). Miopatiile mitocondriale şi cele cu stocare de lipide (a se vedea subcap. 22.9) pot să conste în hipotonie şi întârzieri în dezvoltare. Natura şi specificitatea unor modificări ultrastructurale găsite în aceste suferinţe rămân dubitabile.

Miopatia centronucleară sau miotubulară

În anul 1966, Spiro, Shy şi Gonatas au prezentat cazul unui copil de 9 ani cu o formă a sindromului Möbius caracterizat prin

* Nema (greceşte) = subţire (n.t.)

diplegie facială, paralizii oculare extrinseci, scăderea maselor musculare, scădere de forță musculară oarecum simetrică și dezvoltare deficitară a tuturor mușchilor membrelor. Cele mai multe fibre musculare conțineau nuclei centrali, deseori aranjați în lanțuri; aspectul mușchiului era similar celui de miotubi văzut în mușchii fetali umani din primele luni ale vieții intrauterine. Aceste fibre sunt totuși diferite de miotubii fetali prin mai multe aspecte; fără îndoială că această condiție pare să reprezinte un exemplu de oprire în dezvoltarea celulară. Evoluția este benignă, cu îmbunătățire clinică progresivă, dar au fost și cazuri severe cu deces în copilărie. S-au observat și cazuri cu revenire completă la normal. În multe familii, suferința pare să fie datorată unei gene autosomal recesive, dar a fost descrisă și transmisia autosomal dominantă; s-au observat, de asemenea, cazuri rare cu debut tardiv al bolii.

Deși este nesigur dacă toate sindroamele menționate mai sus sunt boli cu entități specifice, în interiorul dificilei noțiuni de „miopatie congenitală benignă" progresele se înregistrează cu rapiditate; multe anomalii structurale aparent specifice ale fibrelor musculare, anomalii descoperite recent și presupuse că aparțin hipotoniei congenitale și întârzierilor în dezvoltare, trebuie cercetate și clasificate în continuare prin tehnici moderne, mai sigure.

Bibliografie

Barth, P.G., van Wijngaarden, G.K., and Bethlem, J. (1975). *X-linked myotubular myopathy with fatal neonatal asphyxia.* În: *Neurology*, **25**, 531-36.

Campbell, M.J., Rebeiz, J.J., and Walton, J.N. (1969). *Myotubular, centronulclear or pericentronuclear myopathy*? În: *Journal of the Neurological Sciences*, **8**, 425-43.

Dastur, D.K., Razzak, Z.A., and Bharucha, E.P. (1972). *Arthrogryposis multiplex congenita. Part 2: Muscle pathology and pathogenesis.* În: *Journal of Neurology, Neuro-surgery and Psychiatry*, **35**, 435-50.

Engel, A.G. (1988). *Metabolic and endocrine myopathies.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 5th edn. (ed. Sir John Walton), pp. 811-68. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Engel, A.G., Gomez, M.R., and Groover, R.V. (1971). *Multicore disease: a recently reconnized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibres.* În: *Mayo Clinic Proceedings*, **46**, 666-81.

Engel, A.G., Angelini, C., and Gomez, M.R. (1972). *Fingerprint body myopathy: a newly recognized congenital muscle disease.* În: *Mayo clinic Proceedings*, **47**, 377-88.

Fardeau, M. (1991). *Congenital myopathies.* În: *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. (eds. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 237-81, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Gardner-Medwin, D. (1994). *Neuromuscular disorders in infancy and childhood.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 781-836. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Hudgson, P., Gardner-Medwin, D., Fulthorpe, J.J., and Walton, J.N. (1967). *Nemaline myopathy.* În: Neurology, **17**, 1125-42.

Jerusalem, F., Engel, A.G., and Gomez, M.R. (1973). *Sarco-tubular myoparthy: a newly recognized, benign, congenital, familial muscle disease.* În: *Neurology*, **23**, 897-906.

Kalimo, H., *et al.* (1988). *X-linked myopathy with excessive autophagy: a new nreditarz muscle disease.* În: *Annals of Neurology*, **23**, 258-65.

Mastaglia, F.L. and Walton, J.N. (Lord Walton of Detchant) (eds.) (1992). *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. Churchill În: *Livingstone*, Edinburgh.

Patel, H., Berry, K., MacLeod, P., and Dunn, H.G. (1983), *Cytoplasmic body myopathy: report on a family and review of the literature.* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **60**, 281-92.

Shy, G.M. and Magee, K.R. (1956). *A new congenital non-progressive myopathy*, În: *Brain*, **79**, 610-21.

Spiro, A.J., Shy, G.M., and Gonatas, N.K. (1966). *Myotubular myopathy.* În: *Archives of Neurology*, **14**, 1-14.

Walton, J.N. (1957). *The limp child.* În: *Journal of Neurology*, Neurosurgery and Psychiatry, **20**, 144-54.

Yuill, G.M. and Lynch, P.G. (1974). *Congenital non progressive peripheral neuropathy with arthrogryposis multiplex.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **37**, 316-23.

22.4. Tulburările miotonice

Miotonia este continuarea contracției active a unui mușchi după încetarea efortului voluntar sau a stimulării; fenomenul este acompaniat cu o postdescărcare electrică vizibilă pe EMG. Clinic, există o încetinire a relaxării musculare după mișcări de apucare a unor obiecte (sau strângerea pumnului) și de persistența unei contracții musculare anormale la locul de percuție a mușchiului, de exemplu a eminenței tenare sau a limbii. Această reacție se datorează unor anomalii de fibră musculară, pentru că ea persisită după secționarea sau blocajul nervului motor precum și după curarizare; ea se asociază cu conductanța joasă pentru clor în membrana fibrei.

Miotonia apare în trei sindroame ereditare, majoritatea cu transmitere autosomal dominantă: miotonia congenitală, distrofia miotonică și paramiotonia. Acestea trei sunt cu certitudine boli diferite. În timp ce în distrofia miotonică există modificări distrofice în diverși mușchi, această boală este cu certitudine mai apropiată de condiția de miotonie decât de cea de distrofie musculară. Există de asemenea o strânsă relație între paramiotonie, pe de o parte, și paraliziile periodice, pe de altă parte.

Într-un sindrom rar de miokimie denumit variabil pseudomiotonie, neuromiotonie, sindromul de miotonie – miokimie – hiperhidroză sau sindromul de activitate continuă de fibre musculare și spasm, un fenomen clinic similar dar electromiografic diferit de miotonie, la miokimie (fasciculații grosiere benigne) se asociază crampe musculare, hiperhidroză și câteodată amiotrofii. Natura acestui sindrom este puțin înțeleasă, deși argumente recente aduc sugestii puternice că ar fi vorba de o etiologie autoimună; în acest sindrom, tulburarea de relaxare a mușchiului poate fi ameliorată, ca și în miotonie, de fenitoin și medicamente înrudite (vezi mai jos).

Miotonia poate fi produsă experimental de droguri ca diazocolesterol, acid diclorofenoxiacetic, triparanol sau clofibrat, mai rar de propranolol și alți agenți β - adrenergici. Clinic, fenomenul miotonic poate fi rareori simptomatic în polineuropatii, polimiozite și în boala neuronului motor, dar în aceste cazuri trebuie diferențiat de „pseudomiotonia" electrică care este foarte diferită din punct de vedere EMG de adevărata miotonie și care poate să apară într-o varietate de miopatii metabolice și boli cu denervare.

Miotonia congenita

Varianta clasică cu transmisie dominantă mai este denumită boala lui Thomsen, după numele medicului danez care a descris-o pe el însuși și la membrii familiei sale; în mod obișnuit boala este

prezentă de la naştere. Miotonia este generalizată, accentuată de repaus şi de frig şi treptat ameliorată de mişcare. În prima copilărie aceşti copii pot fi alimentaţi cu dificultate şi scot un ţipăt strangulat, înăbuşit, particular. Mai târziu, manifestările miotonice de la nivelul limbii determină apariţia dificultăţilor la vorbire. Hipertrofia musculară difuză persistă de obicei toată viaţa, deşi fenomenul miotonic tinde să se diminueze cu vârsta; rareori, miotonia este accentuată de efort (miotonia paradoxală) şi în aceste împrejurări se pune problema diagnosticului diferenţial cu înţepenirile şi crampele musculare din boala McArdle. Gena responsabilă de boala Thomsen a fost localizată pe cromozomul *7q* 35; este situl genei canalelor de clor a muşchiului uman şi este legată de locusul genei TCRB.*

O variantă cu transmisie recesivă a miotoniei congenita este clinic mai uşoară şi mult mai comună decât boala Thomsen; ea apare tardiv, în copilărie, în prima decadă. În aceste cazuri înţepenirea muşchilor este urmată de scăderea tranzitorie a forţei acestora. În unele cazuri există asociere cu hipertermia malignă şi, în consecinţă, la aceşti bolnavi, trebuie să se aprecieze judicios oportunitatea anesteziei generale şi a administrării de droguri miorelaxante. Totuşi, se ştie că gena hipertermiei maligne este legată de cea pentru boala sâmburelui central („*central core disease*").

Distrofia miotonică

Distrofia miotonică sau distrofia miotonică atrofică sau boala Steinert este o boală sistemică difuză în care miotonia, miopatia facială şi atrofiile musculare distale sunt acompaniate de cataractă, calviţie frontală la bărbaţi (fig. 22.9), atrofie gonadică, cardiomiopatie, tulburări ventilatorii pulmonare, anomalii endocrine minore, modificări osoase, deficienţe mentale sau demenţă şi anomalii ale imunoglobulinelor serice. Familiile afectate înregistrează un declin social progresiv, în generaţii succesive, prin diminuarea fertilităţii şi a creşterii ratei mortalităţii infantile. Boala este aproape la fel de frecventă ca distrofia musculară de tip Duchenne. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul *19q* 13.3 şi este flancată strâns de markerii genetici ERCC1 proximal şi D19551 distal. O secvenţă din această regiune conţine un fragment ADN (o repetare triplă anormală de trei baze, CTG) care este mai larg la indivizii afectaţi decât la rudele normale sau la indivizii controlaţi dar neafectaţi. Mărimea acestui fragment variază între rudele afectate şi creşte de la o generaţie la alta în paralel cu creşterea severităţii expresiei clinice a bolii; acest fapt explică binecunoscutul fenomen de anticipaţie (boala creşte în precocitate şi severitate în generaţii succesive). Se presupune, ca în toate transmisiile dominante, că o proteină dăunătoare produsă de o genă implicată distruge ţesuturile, spre deosebire de situaţia din transmisiile recesive în care, de obicei, există o lipsă a unei proteine sau a unei enzime care este esenţială pentru dezvoltarea sau integritatea unor structuri. Identificarea unor astfel de gene, posibilă astăzi, face diagnosticul preclinic sau antenatal posibil, astfel încât avortarea selectivă a embrionilor sau fetuşilor afectaţi să devină posibilă.

Simptomele de debut sunt scăderea de forţă la mâini şi dificultăţile de mers, miotonia fiind rareori supărătoare în această fază. Scăderea acuităţii vizuale, scăderea ponderală, impotenţa, ptoza şi transpiraţia abundentă sunt obişnuite. În copilărie se pot constata scăderea serioasă de forţă musculară, hipotonia, întârzierea dezvoltării fizice şi mentale; aceşti copii pot fi eronat diagnosticaţi ca având miopatie congenitală benignă sau hipotonie până când existenţa distrofiei miotonice este recunoscută la un părinte, aproape invariabil la mamă. Mai des, boala devine aparentă clinic între 20 şi 50 de ani. Raţiunea pentru care formele infantile sunt moştenite aproape exclusiv de la mamă şi nu de la tată nu este cunoscută. Sugestia că acizii biliari circulanţi pot fi responsabili nu s-a confirmat şi inprintingul genomic nu pare să explice acest fenomen curios.

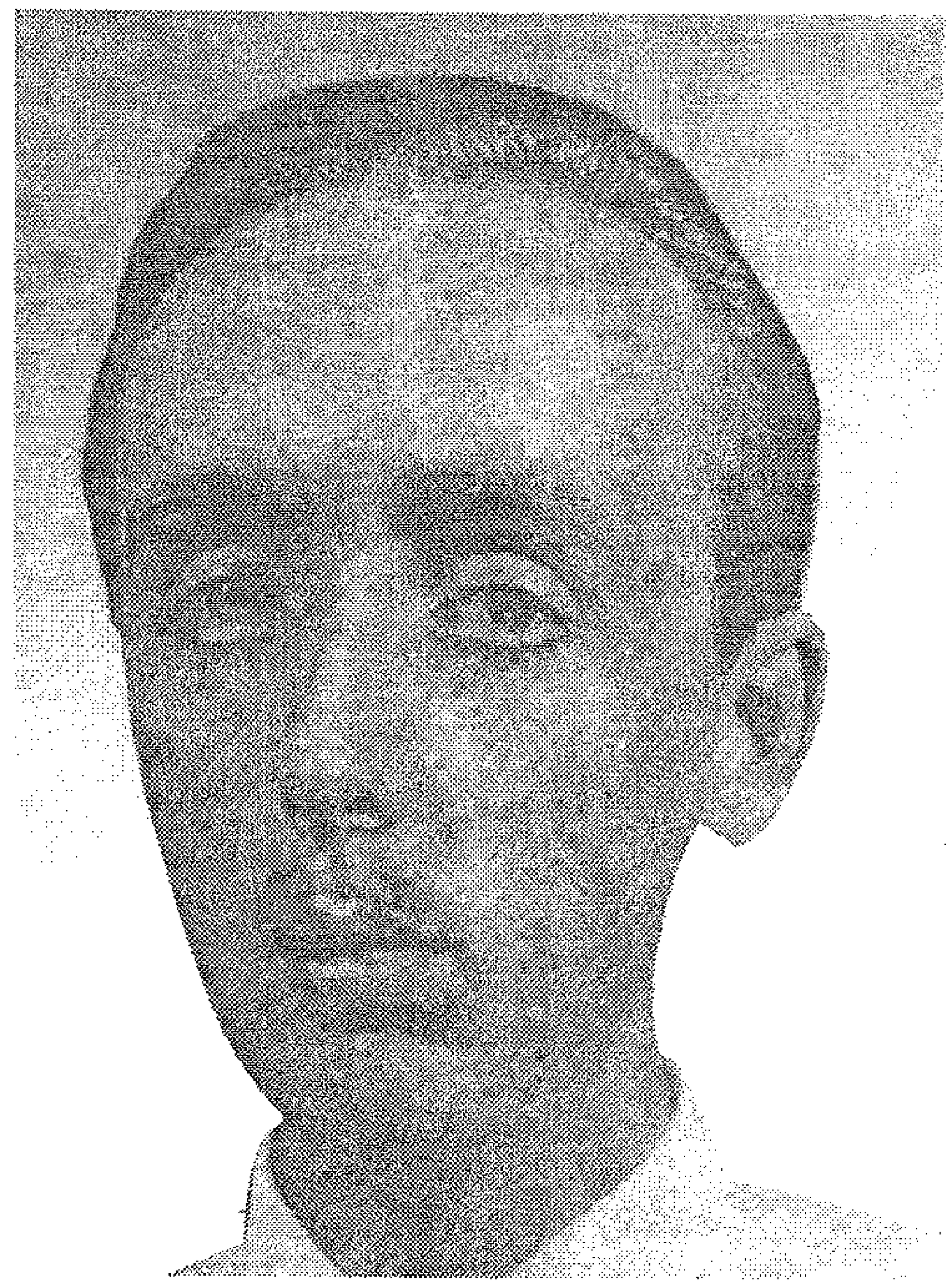


Fig. 22.9. Faciesul tipic al unui bolnav cu distrofie miotonică.

Aspectul facial al unui adolescent sau adult afectat este alungit şi istovit; ptoza palpebrală este obişnuită dar rareori există oftalmoplegie externă. Atrofia maseterilor, a muşchilor temporali şi a sternocleidomastoidienilor este invariabilă iar la nivelul extremităţilor sunt afectaţi în mod particular muşchii antebraţului (cu respectarea muşchilor mici ai mâinii) şi ai gambelor. Atrofiile musculare par să se datoreze unei scăderi selective a sintezei proteinelor musculare. Implicarea muşchilor oculari este obişnuită iar potenţialele evocate vizuale arată modificări de amplitudine şi latenţă bilateral. Hipoacuzia neurosenzorială este de asemenea obişnuită. Examenul oftalmologic cu lampa cu fantă decelează în cele mai multe cazuri existenţa cataractei. Tulburările de conducere în miocard şi/sau cardiomiopatia sunt obişnuite iar capacitatea vitală pulmonară şi presiunea expiratorie maximă sunt deseori diminuate, astfel încât bolnavii tolerează prost eventuala anestezie barbiturică. Somnolenţa este frecventă. Disfagia este urmarea unor tulburări în contractilitatea esofagiană. Testiculele sunt de obicei mici iar din punct de vedere histologic modificările sunt asemănătoare cu cele din sindromul Klinefelter. Femeile au tulburări ale ciclului menstrual, infertilitate şi naşteri prelungite. Funcţia hipofizară este de obicei normală, deşi poate să existe o insuficienţă selectivă a funcţiei androgenic - adrenaliană iar, ocazional, activitatea tiroidiană şi utilizarea glucozei pot fi dereglate. Mulţi pacienţi au un răspuns excesiv al insulinei endogene la efectuarea testului hiperglicemiei provocate, dar insulinemia postprandială respectă o curbă normală. Hiperostoza bolţii craniene şi o şea turcească mică pot fi decelate pe radiografiile de craniu; retardul mental şi mai ales defectele cognitive sunt comune dar relativ stabile. Demenţă progresivă, altădată considerată frecventă, este azi rar decelată. Există

* T-cell receptor beta polipeptide (n.t.)

frecvente anomalii EEG iar CT şi RMN pot decela atrofii corticale şi hidrocefalii interne. Catabolismul excesiv al imunoglobulinelor G (IgG) şi anomaliile de sensibilitate a trombocitelor şi a membranei eritrocitare la acţiunea adrenalinei au fost dermonstrate la unele cazuri.

Paramiotonia

Este o miotonie care apare la expunere la frig. În plus, frigul poate precipita atacurile de slăbiciune musculară generalizată ca cele care apar în paraliziile periodice hiperkaliemice familiale. La unii pacienţi, miotonia este mai de grabă accentuată decât ameliorată de exerciţiul fizic iar hipertrofia musculară este frecventă, fără să existe stigmate ale distrofiei miotonice; paramiotonia nu este o alelă a distrofiei miotonice. Diagnosticul se stabileşte cel mai bine prin testarea răspunsului muscular la frig, cum ar fi imersia mâinii sau a unui braţ în apă cu gheaţă. Înţepeneala musculară creşte cu frigul, după care urmează o scădere de forţă sau chiar paralizia segmentului expus la frig. Exagerearea fenomenului miotonic durează câteva minute, în timp ce scăderea de forţă durează circa 1/2 de oră. La mulţi pacienţi se observă fenomenul *„lid – lag“* (la coborîrea rapidă a privirii în jos muşchiul ridicător al pleoapei rămâne în urmă)* . Cazurile cu o miotonie foarte uşoară dar cu episoade severe de slăbiciune musculară fără legătură cu frigul, numite deseori paralizii periodice miotonice, reprezintă probabil o altă boală. În paramiotonie exerciţiul fizic, ca şi frigul, poate să scadă excitabilitatea membranei iar expunerea la frig măreşte mult permeabilitatea membranei musculare pentru sodiu.

Miotonia condrodistrofică

În această condiţie denumită şi sindromul Schwartz - Jampel, miotonia apare la înghiţitul unor băuturi reci şi se asociază cu contractura sau dislocarea şoldului notate în copilărie şi urmate de deformări progresive ale şoldului şi de alte anomalii scheletice. Creşterea normală stagnează, muşchii devin ţepeni şi hipertrofiaţi, copii afectaţi au gura cu buze ţuguiate („de tapir“) şi încordate, blefarospasm, fisuri palpebrale înguste şi gene neregulate. Miotonia, rezultată dintr-un defect la nivelul canalelor de sodiu, este extinsă iar atrofiile musculare apar deseori în a doua parte a copilăriei.

Diagnostic

Miotonia trebuie deosebită de încetinirea contracţiei şi decontracţiei musculare care poate să apară în hipotiroidism precum şi de relaxarea musculară întârziată însoţită de reacţia miotonică la percuţia muşchiului care sunt rar întâlnite la pacienţi cu poliomiozite, polineuropatii sau atrofii musculare spinale. Contractura dureroasă fiziologică care poate să urmeze efortului muscular sau a celei observate la pacienţi cu deficienţă de miofosforilază (boala Mc Ardle) pot de asemenea să ridice probleme de diagnostic diferenţial, dar aceste boli pot fi excluse prin examinare EMG. Atrofia musculară distală şi areflexia din distrofia miotonică şi hipotonia musculară difuză care apare la copii afectaţi pot fi elemente de confuzie cu fenomene similare, care apar în alte boli neuromusculare, până în momentul în care fenomenul miotonic este recunoscut clinic sau EMG la pacient sau la rudele sale. În distrofia miotonică, examenul EMG demonstrează nu numai salvele miotonice evocate de mişcările de explorare ale electrodului, dar poate să evidenţieze şi modificări miopatice de la nivelul muşchilor al căror răspuns la contracţia voluntară este slab. CK serică este normală în miotonia congenita şi în paramiotonie dar poate fi crescută de 2 – 10 ori peste limita normală în distrofia miotonică. Biopsia musculară poate să arate în miotonia congenita şi în paramiotonie numai hipertrofia fibrelor musculare şi poate ocazional inele striate (*ringbinden*) iar în distrofia miotonică apar modificări similare celor din distrofiile musculare, aspecte de nuclei centrali dispuşi uneori în lanţuri, uneori inele striate sau mase sarcoplasmatice periferice. Aceste modificări sunt mult mai puţin evidente în biopsii musculare luate în timpul vieţii şi mult mai evidente din materiale recoltate postmortem. Atrofia selectivă de fibre musculare tip 1 este caracteristică secţiunilor musculare făcute la gheaţă şi studiate histochimic.

Tratament

Nu există tratament capabil să influenţeze favorabil slăbiciunea şi atrofiile musculare care apar în distrofia miotonică; principiile de tratament includ exerciţii fizice moderate dar regulate cu prevenirea contracturilor şi diformităţilor. Terapia ocupaţională este importantă ca şi numeroasele dispozitive mecanice care pot fi de ajutor bolnavilor. Dacă sunt simptomatice, tulburările de conducere cardiace necesită medicaţia corespunzătoare iar dacă insuficienţa respiratorie devine severă, ventilaţia nocturnă pe mască cu presiune pozitivă este necesară ca şi în oricare altă boală neuromusculară cu insuficienţă respiratorie. Hipersomnia este datorată cel mai frecvent unor disfuncţii centrale şi nu insuficienţei respiratorii şi poate răspunde favorabil la metilfenidat. Testosteronul poate creşte masa musculară dar nu şi forţa acestuia.

În timp ce sindroamele paramiotonice pot răspunde la tratamentul cu lidocaină sau derivate iar atacurile de paralizie periodică hiperkaliemică de la pacienţii fără miotonie pot fi controlate cu diuretice tiazinice, reversul nu este în mod necesar adevărat. Totuşi, tocainida, un drog prescris pentru controlul aritmiilor ventriculare, a fost găsit a avea efecte favorabile în doze de 400 – 1200 mg zilnic, atât în paramiotonie cât şi în miotonia generalizată recesivă. Medicamentele folosite în trecut pentru tratamentul miotoniei în caz de miotonie congenita dominantă sau recesivă includeau chinina, steroizii, procainamida şi fenitoina, ultima dovedindu-se utilă la o doză de 3 x 100 mg pe zi. Alţi autori au putut constata că disopiramida este tot atât de eficientă ca procainamida, având însă mai puţine efecte secundare iar efecte favorabile dramatice au fost comunicate la pacienţi care au primit trimeprazină, un antihistaminic, dat întâmplător, cu alte scopuri. Alţi autori au considerat că acetazolamida este eficientă în miotonia congenita. Deci în prezent nu se poate recomanda un singur agent medicamentos în toate cazurile; încercările şi erorile cu diferite remedii sunt bine venite, mai ales în acele cazuri cu distrofie miotonică în care miotonia este severă şi foarte supărătoare.

* Nota traducătorului.

Evoluţie şi prognostic

Miotonia congenita şi paramiotonia sunt esenţialmente boli benigne care nu scurtează durata vieţii. Mulţi pacienţi cu distrofie miotonică suferă o deteriorare progresivă şi devin handicapaţi şi incapabili de a merge la 15 – 20 ani de la debut. Moartea prin infecţii respiratorii sau prin insuficienţă cardiacă are loc înainte de vârsta normală.

Bibliografie

Abdalla, J.A., Casley, W.L., cousin, H.E. *et al.* (1992). *Linkage of auto somal dominant myotonia congenita to TCRB gene locus on chromosom 7Q35.* În: *Neurology,* **42**, 1426 (abstract).

Aberfeld, D.C., Namba, T., Vye, M.V., and Grob, D. (1970). *Chondrodystrophic myotonia: report of two cases.* În: *Archives of Neurology,* **22**, 455-62.

Avrahami, E., Katy, A., Bornstein, N., and Korezyn, A.D. (1987). *Computer tomographic findings of brain and skull on myotonic dystrophy.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* **50**, 435-8.

Becker, P.E. (1966). *Zur genetik der myotonien. In Progressive muskeldystrophie, myotonie, myasthenie* (ed. E. Kuhn), pp. 247-55, Spriger, New York.

Bird, T.D., Follett, C., and Griep, e. (1983). *Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy.* În: *Journal of Neurology, Neurosugery and Psychiatry,* **46**, 971-80.

Buxton, J., *et al.*(1992). *Direction of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy.* În: *Nature,* **35**, 547-48.

Caughey, J.E. and Myrianthopoulos, N.C. (1963). *Dystrophia myotonica and related disorders.* În: Thomas, Springfield, Ellinois.

Coccagna, G., Mantovani, M., Parchi, C., Mironi, F., and Lugaresi, E (1975). *Alveolar hypoventilation and hypersomia in myotonic dystrophy.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* **38**, 977-84.

Dodge, P.R.., Gamstorp, I., Byers, R.K., and Russell, P. (1965). *Myotonic dystrophy in infancy and childhood.* În: *Pediatrics,* **35**, 3-19.

Dyken, P.R. and Harper, P.S. (1973). *Congenital dystrophia myotonica.* În: *Neurology,* **23**, 465-73.

Gardner-Medwin, D. and walton, J.N. (1969). *Myokymia with impare muscular relaxation.* În: *Lancet,* **i**, 127-30.

Griggs, R.C., Jozefowicz, R. Kingston, W., Nair, K.S., Herr, B.E., and Halicits *In myotonic muscular dystrophy.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* **53**, 1011-13.

Mertens, H.G. and Zschocke, S. (1965). *Neuromyotonie.* În: *Klinische Wochenschrift,* **43**, 917-25.

Rüdel, R., Ricker, K., and Lehmann-Horn, F. (1988). *Transient weakness and altered membrane characteristics in recessive generalized myotonia (Becker).* În: *Muscle and Nerve,* **11**, 202-11.

Streib, E.W. (1987). *Paramyotonia congenita: successful treatment with tocainide. Clinical and electrophysiologic findings in seven patients.* În: Muscle and Nerve, **10**, 155-62.

Swick, H.M., Werlin, S.L., dodds, W.J., and Hogan, W.J.(1981). *Pharyngoesophageal motor function in patients with myotonic dystrophy.* În: *Annals of Neurology,* **10**, 454-7.

van der Meché, F.G.A., Boogaard, J.M., and van den Berg, B. (1986). *Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant.* În: *Muscle and Nerve,* **9**, 341-4.

van't Hoff, W. (1962). *Familial myotonic periodic paralysis.* În: *Quarterly Jounal of Medicine,* **31**, 385-402.

Walton, J.N. and Warrick, C.K. (1954). *Osseous changes in myopathy.* În: *British Journal of Radiology,* **27**, 1-15.

22.5 Miopatiile inflamatorii

Miopatiile inflamatorii constituie grupul cel mai mare de miopatii dobândite care pot să apară atât la vârsta adultă cât şi la copii. Trăsătura comună pentru acest grup este prezenţa infiltratelor celulare inflamatorii în muşchii scheletici, acompaniate de obicei de distrugeri de fibre musculare. Unele sunt de natură identificabilă: virală, bacteriană sau cu alţi agenţi infecţioşi; altele sunt determinate de mecanisme imunologice. Tabelul 22.2 conturează clasificarea generală a acestor boli, tabelul 22.3 enumeră cauzele miozitelor acute virale iar în tabelul 22.4 sunt listate infecţiile micotice şi parazitare care pot determina apariţia acestor suferinţe musculare.

***Tabelul 22.2.* Clasificarea miopatiilor inflamatorii**

Clasificare
Datorate agenţilor infecţioşi
virale
bacteriene
fungice
cu protozoare
helmintice
Idiopatice
generalizate
polimiozite
dermatomiozite
miozite cu incluzii corpusculare
miozite granulomatoase
miozite cu eosinofilie
focale
miozite focale interstiţiale
miozite focale cu esosinofilie
miozite locale nodulare
miozite monomelice
miozite orbitale
inflamatorii pseudotumorale
miozite proliferative

Reprodus după Mastaglia şi Walton (1992), cu permisiune.

Miopatiile datorate agenţilor infecţioşi şi parazitari

Miozitele virale

Unele virusuri ADN şi ARN pot fi cauza unor miopatii acute (tabelul 22.2). Sindroamele clinice sunt variate: de la miozitele localizate autolimitante până la miopatii necrotice generalizate asociate cu mioglobinurie (rhabdomioliza acută).

Gripa

Există o mialgie comună, difuză, care poate preceda sau însoţi gripa, dar există şi o miozită postgripală ale cărei manifestări sunt bine definite. Acest sindrom este întâlnit la o săptămână după atacul de gripă şi este caracterizat prin redoare musculară cu dureri severe şi uneori cu edemaţierea maselor musculare, mai ales la nivelul gambelor, uneori fiind implicată şi masa musculară a coapselor. Vindecarea este de obicei spontană şi se produce într-o săptămână. CK serică este crescută. Ocazional pot să apară semne de miopatie inflamatorie necrozantă cu mioglobinurie. Miozita postgripală apare mai ales la copii după gripe cu virusuri B, A_2 Hong Kong şi cu virus A, dar ea poate fi observată şi la adulţi.

Enteroviroze

Virusurile B-Coxsackie, mai ales B_1, B_3, B_4 şi B_5 determină pleurodinia epidemică (boala Bornholm), o boală autolimitată care apare în mod obişnuit în copilărie şi care se caracterizează prin dureri acute şi severe însoţite de redoare musculară la nivelul musculaturii umerilor, toracelui şi abdomenului. S-au observat şi miozite acute fulminante cu mioglobinurie datorate unor infecţii cu virusuri Coxsackie dar şi cu virusuri Echo şi alte virusuri (tabelul 22.3).

Tabelul 22.3 **Sindroamele de miozită acută virală şi agenţii etiologici**

Miozite acute benigne
Gripa A şi B
Virusuri paragripale
Adenovirusuri 2
Miozite mioglobinurice acute
Gripa A şi B
Virusul parainfluenţei 3
Coxsackie A_9, B_2, B_3, B_5
Echovirusul 9
Adenovirusul 21
Virusul herpes simplex 2
Virusul Epstein - Barr
Pleurodinia epidemică
Coxsackie B_1, B_3, B_4, B_5

Reprodus după Mastaglia şi Walton (1992), cu permisiune.

Există argumente că virusurile Coxsackie şi Echo pot precipita procese autoimune răspunzătoare de polimiozite şi/sau dermatomiozite.

Infecţiile cu HIV şi SIDA

Actualmente este recunoscut că multe sindroame neuromusculare apar la pacienţii infectaţi cu HIV şi mai ales în sindromul de imunodeficienţă dobândită (SIDA). Au fost descrise numeroase neuropatii şi miopatii. Miopatiile includ miozite nespecifice, miozite cu celule gigante, miopatii nemalinice, miopatii necrozante cu mioglobinurii şi o miopatie datorată probabil tratamentului cu zidovudină. Fiziopatologia acestor sindroame este incertă; nu se ştie dacă ele sunt datorate invaziei virale sau dacă sunt efectele imunodeficienţei gazdei.

Sindromul de oboseală postvirotică

Această afecţiune debilitantă, altădată numită frecvent encefalomielită mialgică benignă, poate urma unor infecţii virale iar unii autori au incriminat în mod direct infecţia virală cu virusuri Coxsackie B, sugerând organicitatea acesteia prin persistenţa virusurilor în organism. Mulţi autori de prestigiu cred, totuşi, că în cele mai multe cazuri suferinţa este mai degrabă psihică decât organică, deseori datorată unei stări depresive severe şi cronice postinfecţioase. Uneori, răspunsul la terapia cu antidepresive triciclice este foarte bun, dar la pacienţii nevrotici şi hipocondrici răspunsul terapeutic este mai slab.

Miozitele bacteriene

Miozitele acute supurative (tropicale)

Deşi miozitele supurative pot complica rănirile penetrante sau escarele şi uneori artritele piococice, ele sunt rare în ţările dezvoltate. În ţările tropicale şi subtropicale, polimiozitele stafilococice supurative ale muşchilor scheletici sunt frecvente şi se întâlnesc mai frecvent la bărbaţi decât la femei; în general, cei afectaţi nu au antecedente personale patologice. Muşchii cel mai frecvent afectaţi sunt fesierii şi muşchii coapselor. Pot apărea abcese unice sau multiple. Tratamentul se face cu doze mari de penicilină şi drenaj chirurgical. Recuperarea funcţională este bună.

Miozitele cu clostridii

Clostridium Welchi produce o toxină şi enzime cum ar fi colagenaza şi hialuronidaza care determină necroza fibrelor musculare şi a ţesutului interstiţial cu congestie vasculară, exsudate de fibrină, infiltrate polimorfonucleare intense şi hemoragii. Toxina de clostridium poate afecta membrana plasmatică a fibrei musculare ce duce în secundar la necroza acesteia din urmă.

Această condiţie cunoscută sub denumirea de „gangrenă gazoasă" se datorează unor răniri septice extinse ale musculaturii scheletice. Dacă infecţia este controlată de antibiotice iar ţesutul necrozat este îndepărtat în totalitate, regenerarea poate fi eficientă. Rămân însă o fibroză şi atrofii musculare secundare importante.

Alte forme de miozite bacteriene

Miozitele tuberculoasă şi sifilitică au devenit azi aproape necunoscute, deşi în regiunile tropicale se mai pot întâlni granuloame musculare tuberculoase. Leziunile musculare leproase apar rar, mai ales când există o atrofie prin denervare determinată de granulomatoza nervilor intramusculari. Miozita poate fi o complicaţie ocazională a infecţiei cu *Borrelia burgdorferi* (boala Lyme).

Miozitele parazitare (tabelul 22.4)

Tabelul 22.4. **Infecţii musculare fungice şi parazitare**

Fungice
candidiazică
actinomicotică
coccidioidomicotică
sporotricozică
Cu protozoare
cu toxoplasma
sarcosporidiozică
tripanosomiazică
microsporidiozică
amoebiazică
Helmintică
trichinozică
cisticercozică
echinococozică

Reprodus după Mastaglia şi Walton (1992), cu permisiune.

Infecţiile cu helminţi

Trichineloza

Este cea mai frecventă infecţie parazitară a muşchiului. Agentul etiologic este *Trichinella spiralis*, un nematod care infestează omul prin carnea de porc, de urs sau de cal insuficient tratată termic. Larvele trec prin mucoasa intestinului subţire şi, prin căi limfatice sau sanguine, sunt diseminate în întregul organism. Muşchii sunt invadaţi după aproximativ 7 zile de la ingestia alimentului infestant. Apar mialgia severă şi redoarea

musculară acompaniate uneori de scădere de forţă musculară generalizată sau limitată la un grup muscular, cum ar fi cel al globului ocular. Frecvent, pot să apară edeme palpebrale şi o erupţie cutanată. Eosinofilia este obişnuită iar biopsia musculară demonstrează existenţa parazitului în faze variate de dezvoltare sau închistare. Cu excepţia unor infestări severe, vindecarea este obişnuită.

Cisticercoza

Este frecventă în India şi în Europa de Est şi mai puţin frecventă în alte părţi ale lumii; cisticercoza rezultă din infestarea cu larve în stadiul de închistare a unei tenii a porcului, *Taenia solium*. Larvele de paraziţi din intestin se răspândesc pe cale sanguină în tot organismul, cu precădere în muşchi şi creier. În stadiul acut apar redoarea musculară, febra şi eosinofilia; deseori, semnele de invadare ale muşchiului sau creierului sunt găsite mulţi ani mai tîrziu, când pacientul se prezintă cu o miopatie hipertrofică sau cu epilepsie. Nodulii parazitari pot fi palpaţi în limbă sau în alţi muşchi dar, uneori, poate să apară hipertrofia musculară importantă la nivelul membrelor. În ţesutul interstiţial al muşchilor pot fi găsite chisturi fuziforme la biopsia musculară.

Echinococoza

Miozita este foarte rară chiar în ţările în care boala hidatică este frecventă. Chistul muscular este de obicei unic, mare şi înconjurat de ţesut inflamator de granulaţie cu infiltraţii eozinofilice. Uneori, chisturile mari se rup cu formarea unor chisturi multiple, secundare. Când sunt implicaţi muşchii, cei mai frecvent afectaţi sunt cei posteriori ai trunchiului, loja internă a coapsei, muşchii cefei şi ai membrului superior.

Infecţiile cu protozoare

Toxoplasmoza

Toxoplasma gondi poate determina apariţia unei miozite focale diseminate; protozoarul poate fi observat prin biopsie musculară. În focare, fibrele musculare necrotice sunt înconjurate de infiltrate cu neutrofile, limfocite şi celule plasmatice. Pseudochisturile rotunde sau ovalare de 20 – 60 µm în diametru conţin multipli paraziţi; pseudochisturile se pot observa ocazional şi în fibre musculare aparent sănătoase.

Sarcosporidioza

Sarcocystis lindemanni invadează rar muşchii scheletici ai omului iar când acest lucru se întâmplă aspectul clinic este tăcut, asimptomatic, parazitul fiind decelat întâmplător, cu ocazia unei biopsii musculare. Rareori, chisturile pline cu o mulţime de sporozoiţi de 1 – 5 mm în lungime determină apariţia unor dureri musculare, uşoară scădere de forţă a acestora şi abolirea reflexelor tendinoase.

Tripanosomiaza cruzi (boala Chagas)

Această parazitoză din America de Sud este caracterizată prin polimiozită focală diseminată, miocardită şi encefalomielită. Paraziţii se localizează în fibrele musculare formând chisturi mici, cu pereţi subţiri, plini cu tripanozomi; uneori este dificil de făcut deosebirea între aceste chisturi şi pseudochisturile din toxoplasma.

Miozitele fungice

Actinomicoza poate invada muşchii scheletici prin extensiune directă de la un focar infecţios pleural sau cutanat; abcesele fistulizate evacuează un material purulent care conţine granule galbene, caracteristice, compuse din colonii fungice. Coccidioidomicozele şi sporotricozele sunt cauze rare de apariţie a unor granuloame în muşchi; în candidoza diseminată pot apărea febra, erupţia cutanată, durerea musculară difuză şi redoarea musculară.

Afectări musculare în colagenoze, sarcoidoze şi în sindromul Sjögren

În artrita reumatoidă secţiunile biopsiei musculare pot arăta focare de infiltrate celulare inflamatorii, dar aceste miozite nodulare focale nu sunt acompaniate de scădere de forţă sau atrofii musculare. Acestea sunt secundar determinate de suferinţa articulaţiilor. Rareori o miopatie inflamatorie de tip polimiozită sau dermatomiozită poate să complice o boală reumatoidă. Polineuropatia este o complicaţie mult mai frecventă.

În sarcoidoză, afectarea musculară poate determina slăbiciune şi amiotrofii în musculatura proximală iar la biopsia musculară se pot observa granuloame sarcoide tipice. Durerea musculară localizată, edemul subcutanat şi redoarea pot să apară ca urmare a infarctărilor musculare din poliarterita nodoasă şi din granulomatoza Wegener. În lupusul eritematos sistemic (LES), afectarea musculară este unori severă şi difuză, devenind confundabilă cu cea din polimiozită. Polimiozita acompaniază rar un sindrom Sjögren şi poate complica boala cronică a respingerii grefei de către organismul gazdă. Ea apare mai des în bolile mixte de ţesut conjuctiv în care coexistă trăsături ale sclerozelor sistemice, LES şi artritelor. Modificări locale asemănătoare polimiozitelor pot fi găsite în muşchii de sub ariile morfeei lineare sau sclerodermiei.

Tabelul 22.5. **Clasificarea polimiozitelor (PM) şi dermatomiozitelor (DM)**

În copilărie
miozite infantile
DM juvenilă
La adulţi
PM izolată
DM izolată
PM sau DM asociate cu boli maligne
PM sau DM asociate cu colagenoze
PM sau DM asociate cu stări imunodeficitare
PM sau DM asociate cu alte tulburări sistemice
PM sau DM induse medicamentos
miozite cu incluzii corpusculare
miozite localizate nodulare
neuromiozite
miozite eosinofilice
miozite granulomatoase

Modificare cu permisiune după Mastaglia şi Walton (1992).

Polimiozitele şi dermatomiozitele

Aceşti termeni sunt în general utilizaţi pentru identificarea unui grup de cazuri în care slăbiciunea şi atrofia musculară pot fi asociate cu dureri şi redori musculare sau cu aspecte ale unor forme de colagenoză. Cazurile cu modificări cutanate sunt îndreptăţit denumite dermatomiozite; aceste sindroame idiopatice exclud tulburări ca polimialgia reumatica precum şi miozitele infecţioase sau parazitare descrise mai sus. O clasificare a polimiozitelor şi dermatomiozitelor bazată pe cunoştinţele actuale este dată în tabelul 22.5.

Etiologie

Faptul că miozita alergică experimentală poate fi produsă la animale prin injecție de omogenate musculare cu adjuvant Freund și că limfocitele pacienților cu polimiozită sunt citotoxice pentru mușchii din culturile de țesut susține punctul de vedere că acest sindrom este datorat la om hipersensibilității întârziate mediate limfocitar sau imunității mediate celular. Rolul jucat de limfocitele T *killer* în distrugerea fibrelor musculare a fost amplu confirmat în cazul polimiozitelor. Studiile imunocitochimice care folosesc anticorpi monoclonali *markeri* au arătat că multe leucocite din infiltratele celulare sunt celule T activate cu un amestec de celule CD8 + (*supresor/citoxic*) și CD4 + (*helper/inducer*) precum și cu macrofage. Antigenele complexe de histocompatibilitate majore din clasa 1 (MHC), exprimate pe suprafața fibrelor musculare care nu sunt necrozate, suferă invazia limfocitară, ceea ce susține punctul de vedere că distrugerea de fibre musculare este determinată de limfocite T citotoxice, pentru că aceste celule necesită prezența de molecule MHC din clasa 1 pentru a-și exercita acțiunea lor. În dermatomiozite, mai ales în forma din copilărie, modificările microvasculare care în aparență seamănă cu microinfarctele sunt obișnuite. Imunoglobulinele și complexul antimembrană C5b-9 sunt deseori găsite în pereții vaselor de sânge, infiltratele celulare conțin o cantitate mare de celule B și arată o rație crescută CD4+ /CD8+. În aceste condiții, pare că există o stimulare a celulelor B dependentă de celulele T *helper* pentru secretarea imunoglobulinelor. Astfel, în polimiozite, procesele autoimune sunt în mod primar mediate celular, pe când în dermatomiozite acestea sunt în mare parte, dacă nu în totalitate, mediate umoral. Această situație poate deci sugera că polimiozita, boală în care clinica arată că procesul patologic este limitat la mușchi, poate fi privită ca o boală autoimună cu specificitate de organ, în timp ce cazurile care arată și implicarea pielii și articulațiilor pot fi privite ca manifestări musculare ale unei boli autoimune fără specificitate de organ. Bine cunoscuta relație dintre polimiozită și dermatomiozită, pe de-o parte, și boala malignă, mai ales cea de la bărbații de peste 45 de ani, pe de altă parte, sugerează că suferința este uneori un rezultat al unui răspuns autoimun condiționat de prezența unui cancer. Relațiile strânse între aceste suferințe și alte boli ale țesutului conjuctiv sunt susținute de existența unor cazuri care pot prezenta în mod succesiv manifestări de polimiozită, LES și/sau sclerodermie sau scleroze sistemice.

Polimiozitele apar în lumea întreagă la multe rase și la ambele sexe. La adulți este mai frecventă decât distrofia musculară; la copil situația este inversă. Aproximativ 15 % din cazuri apar până la vârsta de 15 ani, alte 15 % apar între 16 și 30 de ani, 25 % apar între 31 și 45 de ani și 33 % apar între 46 și 60 de ani. Polimiozitele pot debuta spontan sau pot urma unor boli febrile sau administrării unor medicamente variate ca sulfonamidele sau penicilamina.

Simptome și semne

În afara unor cazuri acute rare în care apar durerile musculare, febra, modificarea stării generale și instalarea unor paralizii cu progresie rapidă, deseori asociate cu deficit respirator, cazurile obișnuite au un debut subacut sau cronic. Durerea și redoarea musculară ca și disfagia apar la aproximativ 1/2 din cazuri. La 2/3 din cazuri se observă modificări cutanate sub forma unor eriteme întinse cu descuamări, mai ales în regiunea feței și pe ariile expuse ale trunchiului, alteori pe tegumentele întregului corp. Eritemele și edemele periorbitale heliotrope sunt în mod particular caracteristice ca și congestia paturilor unghiale. Uneori, modificările cutanate sunt minore, cu un *rash* „în fluture" pe față, alteori, mai ales la copii, pot apărea ulcerații la nivelul proeminențelor osoase însoțite de calcificări subcutanate. Sindromul Raynaud este frecvent întâlnit și la mulți pacienți tineri se pierde elasticitatea cutanată la nivelul degetelor, feței și toracelui anterior, modificări greu de deosebit de cele din sclerodermie sau acroscleroză.

Durerile și redoarea articulațiilor apar la un moment dat la aproximativ un sfert dintre pacienți. Mușchii proximali ai membrelor sunt aproape invariabil implicați iar mușchii cefei sunt frecvent afectați (la aproape un sfert dintre pacienți), însă puțini dintre ei au dificultăți în menținerea capului în poziția normală. Implicarea mușchilor distali ai membrelor este mai rară, dar scăderea de forță musculară este generalizată la aproape o treime din cazuri, iar cînd această slăbiciune are o evoluție subacută sau cronică apar contracturile musculare (miozită fibrozantă cronică). Deficitul de motilitate facială și afectarea mușchilor oculari extrinseci sunt rare. Uneori apare o fatigabilitate musculară ca în miastenie, care răspunde parțial la edrofoniu sau la neostigmină dar tratamentul cu aceste droguri produce de cele mai multe ori ameliorări temporare. Reflexele tendinoase pot fi diminuate la nivelul mușchilor afectați, dar uneori pot fi surprinzător de vii în ciuda forței scăzute.

Diagnostic

În multe cazuri, aspectul clinic este caracteristic dar, când afectarea cutanată și articulară sunt discrete și evoluția bolii este subacutată, pot să existe confuzii cu distrofia musculară sau cu diverse miopatii metabolice. La pacienții de peste 55 de ani, polimialgia reumatica deseori asociată cu arterita cu celule gigante poate fi o posibilitate de confuzie diagnostică dar, la aceste cazuri, durerea și înțepeneala împiedică efectuarea mișcărilor și nu scăderea de forță musculară; în aceste cazuri, examenul EMG și al enzimelor serice sunt normale iar VSH este întotdeauna crescută.

Modelul implicării musculare în polimiozită și dermatomiozită nu are selectivitatea caracteristică distrofiei musculare, potasiul seric, calciul și fosforul au valori normale iar semne asociate de boli endocrine sunt absente. CK serică este deseori mult crescută în cazurile acute sau subacute; VSH este deseori dar nu întotdeauna crescută și poate există o creștere a gamaglobulinelor serice, cu o creștere ocazională marcată a IgG. Electromiografia arată un model miopatic la contracția voluntară, dar pot există în plus potențiale de fibrilație spontane, unde ascuțite pozitive și rare descărcări pseudomiotonice înregistrate din mușchii în repaus. Biopsia musculară evidențiază necroze întinse cu fagocitarea fibrelor musculare și infiltrate celulare inflamatorii perivasculare și interstițiale constând mai ales din limfocite și celule plasmatice. În polimiozite predomină necroza de fibre musculare, regenerarea și infiltratele inflamatorii interstițiale, în timp ce în dermatomiozite cele mai frapante modificări sunt atrofiile perifasciculare și infiltratele celulare perivasculare cu evidențierea proceselor vasculitice (cele din urmă mai bine exprimate la copii). Totuși, este important de notat că în unele cazuri tipice o biopsie musculară unică poate da rezultate negative sau nespecifice.

Tratament

Aceste afecțiuni trebuie tratate cu 60 mg prednison pe zi, timp de 4 –5 zile, cu reducerea dozei în zilele următoare la 50 mg pe zi, apoi ajustarea acesteia în raport de nivelul seric al CK și de starea clinică. Uneori sunt necesare doze mai mari de prednison,

până la 120 mg/zi. Tratamentul cu prednison din două în două zile (*alternate - day treatment*) poate să înceapă când controlul terapeutic a fost realizat şi este mai avantajos de administrat copiilor pentru că minimizează efectele secundare ale corticoterapiei la aceştia, mai ales cele legate de încetinirea creşterii. Corticoterapia trebuie menţinută perioade lungi, uneori mai mulţi ani, şi apoi, la momentul oportun, trebuie retrasă cu scăderea progresivă a dozelor. Infecţiile urinare şi respiratorii trebuie tratate cu antibiotice, iar în unele cazuri poate deveni neclară asistarea respiratorie intermitentă. Cei mai mulţi autori asociază la prednison şi un drog imunosupresor ca azatioprina, metotrexatul sau ciclofosfamida în doze dependente de starea bolnavului, vârsta acestuia şi greutatea sa. Astfel, în mod obişnuit, azatioprina se administrează în doze de 100 mg zilnic, aproximativ 6 luni de la debutul bolii, după care doza se înjumătăţeşte pentru încă 6 – 12 luni. În dermatomiozita severă a copilului cu vasculită se administrează parenteral 2 mg prednison la 6 ore, timp de o lună, urmat de tratamentul oral cu prednison din două în două zile; agenţii chelatori nu par să influenţeze calcinoza, dar probenecidul poate fi uneori eficient. Engel şi Emslie-Smith au constatat că administrarea în bolus intravenos a metilprednisolonului este superioară tratamentului oral, mai ales în cazuri grave. Ciclosporina A s-a dovedit eficientă în unele cazuri rezistente, mai ales la copii, dar ea poate produce o miopatie *per se*. Dacă toate tratamentele de mai sus rămân ineficiente, se poate încerca tratamentul prin iradiere a ţesuturilor limfoide sau a întregului corp; tratamentul intravenos cu imunoglobuline poate avea efecte favorabile surprinzătoare dar, în prezent, este foarte costisitor. Plasmafereza este utilă în cazuri severe de dermatomiozită; ea determină remisiuni temporare prompte, spre deosebire de efectele oarecum întârziate ale steroizilor şi agenţiilor imunosupresori.

Variantele clinice ale polimiozitelor şi dermatomiozitelor

Miopatia sarcoidă, polimialgia reumatica şi miozitele nodulare focale au fost deja menţionate. Alte boli înrudite sunt cele ce urmează.

Miozita nodulară localizată

Este o afecţiune rară în care apar tumefacţii dureroase în unul sau mai mulţi muşchi scheletici (cum ar fi cvadricepşii sau chiar maseterii) la care biopsia demonstrează o necrozare masivă a fibrelor musculare cu infiltrări celulare. Mulţi pacienţi vor prezenta semnele şi simptomele unei polimiozite difuze.

Miozita infantilă

Este o afecţiune rară cu modificări inflamatorii tipice la biopsia musculară; această miozită determină slăbiciune şi atrofii musculare cu hipotonie, care apar la nou- născuţi sau în prima copilărie. Apariţia artrogripozei la unele cazuri a ridicat problema unor infecţii intrauterine. Se poate asocia microcefalia cu întârziere intelectuală şi în timp ce manifestările musculare pot fi influenţate favorabil de corticoterapie, cele ale sistemului nervos central rămân neinfluenţate.

Neuromiozita

Acest termen se foloseşte pentru a identifica cazuri cu afectare clinică sau paraclinică concomitentă a nervilor periferici. Miopatia inflamatorie şi o polineuropatie demielinizantă pot apărea împreună la pacienţii cu colagenoze sau cu boli maligne. Nu este deci surprinzător că o boală autoimună care afectează muşchiului să afecteze totodată şi nervii periferici. A privi neuromiozita ca pe o entitate morbidă de sine stătătoare este nefolositor şi chiar fals.

Miozita cu incluzii corpusculare

Această miozită este o varietate distinctă a miopatiilor inflamatorii idiopatice. Este o miopatie relativ cronică neasociată cu colagenoze sau boli maligne. Apare mai ales la bărbaţii între 60 şi 70 de ani, dar poate fi văzută ocazional la pacienţi mai tineri. O scădere de forţă musculară nedureroasă şi lent progresivă afectează atât musculatura distală cît şi pe cea proximală, observându-se deseori şi disfagie. Evoluţia este variabilă, unii pacianţi devenind handicapaţii într-un interval de 2 ani. Tratamentul cortizonic şi/sau cu agenţi imunosupresori este în mod obişnuit neeficient.

Trăsătura anatomopatologică distinctivă a acestei afecţiuni este în primul rând apariţia unor incluzii granulare albăstrui în jurul unor vacuole aparent crestate sau crăpate din fibrele musculare colorate cu hematoxilin - eosină. Aceste granule pot fi îndepărtate cu solvenţi pentru grăsimi; ele par să aibă o activitate fosfatazică acidă iar ultrastructural sunt compuse din spirale polimorfice membranare. Este vizibil, de asemenea, un infiltrat celular inflamator interstiţial. O altă trăsătură distinctivă este că la microscopia electronică se observă mase de filamente sau microtubuli filamentoşi, cu diametrul de 15 – 18 nm, în interiorul nucleului sau citoplasmei fibrei musculare. Sugestia că această afecţiune este datorată unei infecţii cronice cu virus urlian nu mai este acceptată; cum reacţia celulelor T citotoxice care apare în această boală poate fi direcţionată împotriva mai multor antigene virale, este încă nesigur dacă unul sau mai multe virusuri sunt implicate. Nu s-a realizat încă izolarea virusurilor din fibrele musculare.

Polimiozita eosinofilică

Această miopatie inflamatorie rară apare ca parte a unui sindrom hipereosinofilic caracterizat prin eosinofilie, anemie, hipergamaglobulinemie, afectare pulmonară şi cardiacă, modificări cutanate, neuropatii periferice şi encefalopatie. Miozita se manifestă cu o tumefacţie musculară sensibilă la nivelul gambei sau coapsei, mimând localizarea miozitei modulare. CK serică este crescută şi deseori se dezvoltă miopatii proximale mai extinse.

Afecţiunea poate fi uşor confundată cu fasciita eosinofilică sau perimiozita care poate apărea spontan sau în alte cazuri după administrarea de L-triptofan (probabil ca răspuns la un contaminant). Afecţiunea determină apariţia de dureri difuze în membre şi redoare musculară, mai rar un sindrom mialgic recurent, de obicei fără alte manifestări sistemice sau cu VSH sau CK crescute dar cu eosinofilie în sângele periferic. Poate răspunde favorabil la steroizi.

Miozita granulomatoasă

Leziuni granulomatoase ca cele din sarcoidoză apărute în afara oricărui alt semn de sarcoidoză şi ducând la aspectul clinic de polimiozită constitue trăsătura principală a acestei miozite. Răspunsul la tratamentul cu steroizi este la fel de bun ca în polimiozitele subacute.

Evoluţie şi prognostic

Chiar fără tratament, evoluţia acestor boli este variabilă. Uneori aceasta este fluctuantă, cu exacerbări şi remisiuni spontane. Deteriorarea progresivă cu evoluţie fatală în câteva săptămâni sau luni este constatată, mai ales în dermatomiozita acută dar, uneori, se pot observa opriri spontane din evoluţie. Evoluţiile insidioase şi lent progresive se observă la vârste medii iar recuperările spectaculoase se pot observa rareori la copii. Înaintea erei steroizilor, mortalitatea era de 50 %. Cu tratamentul modern agresiv, 50 % dintre bolnavi se pot vindeca iar la 25 % dintre ei progresia bolii este oprită.

Incidenţa crescută a asocierii cu bolile maligne indică faptul că toţi pacienţii care dezvoltă acest sindrom la vârste medii sau avansate trebuie investigaţi pentru neoplazii oculte. Prognosticul este mai bun la copii şi adulţi tineri; după vârsta de 30 de ani unii dintre adulţi vor face o colagenoză (LES sau scleroză sistemică) care nu va răspunde la tratament în timp ce după vârsta de 50 de ani prezenţa unei boli maligne mai ales la bărbaţii cu dermatomiozită întunecă prognosticul prin această asociere.

Bibliografie

Arahata, K. and Engel, A.G. (1984). *Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells*, În: *Annals of Neurology*, **16**, 193-208.

Bennington, J.L. and Dau, P.C. (1981). *Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy: pathologic findings*. În: *Archives of Neurology*, **38**, 553-60.

Bunch, T.W. (1981). *Prednisone and azathioprine for polymyositis: longterm follow-up*. În: *Arthritis and Rheumatism*, **24**, 45-48.

Carpenter, S., Karpati, G., Heller, I., and Eisen, A. (1978). *Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy*. În: *Neurology*, **28**, 8-17.

Chou, S.M. (1988). *Viral myositis*. În: *Inflammatory deseases of muscle* (ed. F.L. Mastaglia), pp. 125-53, Blackwell, Oxford.

Cumming, W.J.K, Weiser, R., Teoh, R., Hudgson, P., and Walton, J.N. (1977). *Localised nodular myositis: a clinical and pathological variant et polymyositis*. În: *Quarterly Journal of Medicine*, **46**, 531-46.

DeVere, R. and Bradley, W.G. (1975). *Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality*. În: *Brain*, **98**, 637-66.

Emslie-Smith, A.M. and Engel, A.G. (1990). *Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study*. În: *Annals of Neurology*, **27**, 343-56.

Engel, A.G. and Arahata, K. (1986). *Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some deseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies*. În: *Human Pathology*, **17**, 704-21.

Engel, A.G. and Emslie-Smith, A.M. (1989). *Inflammatory myopathies* În: *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, **2**, 695-700.

Engel, W.K., Lichter, A.S., and Galdi, A.P. (1981). *Polymyositis: remarkable response to total body irradiation*. În: *Lancet*, **i**, 658.

Fukuyama, Y., Ando, T., and Yokota, J. (1977). *Acute fulminant myoglobinuric polymyositis with picornavirus-like crystals*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **40**, 775-81.

Gross, B. and Ochoa, J. (1979). *Trichinosis: clinical report and histochemistry of muscle*, În: Muscle and Nerve, **2**, 394-98.

Heckmatt, J., *et al.* (1989). *Cyclosporin in juvenile dermatomyositis*. În: *Lancet*, **i**, 1063-6.

Hewlett, R.H. and Brownell, B. (1975). *Granulomatous myopathy: its relationship to sarcoidosis and polymyositis*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **38**, 1090-9.

Karpati, G. and Currie, S. (1988). *The inflammatory myopathies*. În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. (ed. Lord Walton of Detchant), pp. 619-46. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Mastaglia, F.L. and Walton, J.N. (1992). *Inflammatory myopathies*. În: *Skeletal muscle pathology*, 2nd edn. (ed. F.L. Mastaglia and Lord Walton of Detchant), pp. 453-91, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Ojeda, V.J. and Mastaglia, F.L. (1988), *Miscellaneous conditions*. În: *Inflammatory deseases of muscle* (ed. F.L. Mastaglia), pp. 185-95, Blackwell, Oxford.

Rose, A.L. and Walton, J.N. (1966), *Polymyositis; a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis*. În: *Brain*, **89**, 747-68.

Serratrice, G., Schiano, a., Pellissier, J.F., and Pouget, J. (1986). *Étude de 135 cas de polymyosites*. În: *Revue Neurologique* (Paris), **142**, 906-17.

Stark, R.J. (1970), *Eosinophilic polymyositis*, În: Archives of Neurology, **36**, 721-2.

Walton, J.N. (1991), *The idiopathic inflammatory myopathies and their treatment*. În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **54**, 285-7.

22.6. Alte boli musculare

Sindromul picioarelor neliniştite (Ekbom)

Etiologia sindromului Ekbom este necunoscută şi el se manifestă prin dureri sau senzaţii neplăcute în membrele inferioare când pacientul se odihneşte într-un fotoliu sau pe pat. Aceste senzaţii neplăcute duc la tendinţa de mişcare permanentă a picioarelor, însoţită uneori de crampe musculare care deranjează somnul sau siesta din fotoliu. Semnele fizice sunt absente iar EMG, vitezele de conducere în nervi şi biopsia musculară sunt toate normale. Nu există dovezi că acest sindrom este provocat de o suferinţă musculară primitivă, el fiind prezent la pacienţii uremici cu neuropatii; unele cazuri sunt fără îndoială idiopatice, patogenia fiind incertă. Unii pacienţi au un răspuns favorabil la administrarea de clorpromazină şi/sau diazepam sau fenitoin, levodopa părând să aibă efecte chiar mai bune.

Sindromul tibial anterior

În muşchii tibiali anteriori, uni- sau bilateral pot să apară dureri severe, penibile, după eforturi musculare neobişnuite; cauza este o edemaţiere ischemică a muşchiului în interiorul compartimentului său fascial inextensibil. Uneori, poate să se producă necroza musculară însoţită de dureri foarte severe. În cazurile cronice cu manifestări mai uşoare pot să apară episoade dureroase după eforturi fizice, ameliorate de descompresii chirurgicale ale lojii anterolaterale a gambei. Un sindrom similar a fost descris în musculatura antebraţului şi mai frecvent în cea a coapsei, ambele datorate compartimentărilor fasciale locale inextensibile. Necroze de muşchi induse de efort în zone necompartimentate fascial (deci fără compresie musculară) s-au putut observa la alergătorii de maraton.

Miozita osificantă progresivă

Osificări localizate în muşchii voluntari pot apărea după numeroase traumatisme locale legate de un anumit exerciţiu sportiv sau de o anumită ocupaţie (de exemplu în cazul călăreţilor) şi poate fi văzută ocazional în muşchii din jurul şoldului, ca urmare a paraparezei spastice. Miozita osificantă progresivă este însă o boală determinată genetic, în care se întâlnesc multiple osificări larg răspândite în musculatura scheletică, de obicei precedate de

scleroza țesutului conjuctiv intramuscular. Multe cazuri apar în copilărie și afectează indivizii care deseori au și anomalii ale degetelor, mai ales la picior. Afecțiunea este probabil datorată unei gene dominante cu penetranță incompletă. De obicei, debutează cu una sau mai multe tumefacții la nivelul mușchilor cefei (mimând torticolisul congenital) sau la nivelul mușchilor trunchiului, umerilor și mai des la nivelul celor ai centurii pelvine; aceste modificări musculare se osifică. Pielea care acoperă leziunea se poate ulcera, episodul terminal fiind de cele mai multe ori o pneumonie de aspirație. Evoluția poate să fie uneori și benignă, cu durata de câteva decade. Tratamentul cu difosfonat poate permite resorbția țesutului osos în unele cazuri.

Sindromul omului țeapăn (*stiff - man syndrome*)

Acest sindrom se manifestă cu o rigiditate musculară fluctuantă dar progresivă însoțită de spasme musculare; el afectează bărbații adulți la care, după o fază prodromală constând din încordări musculare dureroase ale mușchilor axiali, încep să apară înțepeneli simetrice, continue ale musculaturii scheletice pe care se suprapun spasme dureroase ce pot fi precipitate de mișcări. Cauza acestui sindrom este incertă dar există dovezi de activitate crescută a sistemului neuronal adrenergic central care determină creșterea excitabilității motoneuronilor spinali. Deci, afectarea este mai de grabă neuronală decât musculară. De asemenea, în ser și în LCR s-au găsit anticorpi împotriva neuronilor și a terminalelor axonale GABA-ergice, fapt care sugerează o cauză autoimună pentru acest sindrom. Această afecțiune transmisă uneori dominant poate fi cu greu deosebită de neuromiotonie (a se vedea mai sus); la unii pacienți, semnele clinice și electrofiziologice ale celor două afecțiunii sunt suprapuse. Rezultate terapeutice bune se pot obține cu diazepam, baclofen, clonazepam sau valproat de sodiu.

Alte miopatii variate

Printre miopatiile rare se pot enumera miopatia amiloidă care determină deficit motor proximal al membrelor sau hipertrofie musculară extinsă, la cei cu amiloidoză difuză, precum și o altă miopatie rară datorată metastazelor carcinomatoase musculare difuze.

Bibliografie

Auger, R.G., Daube, J.R., Gomez, M.R., and Lambert, E.H. (1984), *Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokymia and muscle stiffness.* În: *Annals of Neurology*, **15**, 13-21.

British Medical Journal (1975). *Acute muscle compartiment compression syndrome.* În: *British Medical Journal*, **3**, 193-4.

British Medical Journal (1987), *Restless legs syndrome.* În: *British Medical Journal*, **294**, 262-3.

Brodeur, C., Montplaisir, J., Godbout, R., and Marinier, R. (1988), *Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study.* În: *Neurology*, **38**, 1845-8.

Doshi, R. and Fowler, T. (1983), *Proximal myopathy due to discrete carcinomatous metastases in muscle.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **46**, 358-60.

Gorin, F., Baldwin, B., Tait, R., Pathak, R., Seyal, M., and Mugnaini, E. (1990), *Stiff-man syndrome: a GABAergic autoimmune disorder with autoantigenic heterogenity.* În: *Annals of Neurology*, **28**, 711-14.

Hikida, R.S., Staron, R.S., Hagerman, F.C., Sherman, W.M., and Costill, D.L. (1983), *Muscle fiber necrosis associated with human marathon runners.* În: *Journal of the Neurological Sciences*, **59**, 185-203.

Jennekens, F.G.I. and Wokke, J.H.J. (1987), *Proximal weakness of the extremities as main feature of amyloid myopathy.* În: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **50**, 1353-8.

Lancet (1989), *Compartment syndrome of the thigh.* În: *Lancet*, **ii**, 485-6.

Miller, F. and Korsvik, H. (1981), *Baclofen in the treatment of stiff-man syndrome.* În: *Annals of Neurology*, **9**, 511-12.

Moersch, F.P. and Woltman, H.W. (1956), *Progressive muscular rigidity and spasm (stiff-man syndrome).* În: *Mayo Clinic Proceedings*, **31**, 421-7.

Pitt, P. and Hamilton, E.B.D. (1984), *Myositis ossificans progressiva.* În: *Journal of the Royal Society of Medicine*, **77**, 68-70.

Ringel, S.P. and Claman, H.N. (1982), *Amyloid-associated muscle pseudohypertrophy.* În: *Archives of Neurology*, **39**, 413-17.

Russell, R.G.G., Smith, R., Bishop, M.C., Price, D.A., and Squire, C. (1972), *Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate.* În: *Lancet*, **i**, 10-11.

Spehlmann, R., Norcross, K., Rasmus, S.C., and Schlageter, N.L. (1981), *Improvement of stiff-man syndrome with sodium valproate.* În: *Neurologic*, **31**, 1162-3.

Telstad, W., Sørensen, Ø., Larsen, S., Lillevold, P.E., Stensrud, P., Nyberg-Hansen, R. (1984). *Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine: a double-blind study.* În: *British Medical Journal*, **288**, 44-6.

von Scheele, C. (1986), *Levodopa in restless legs.* În: *Lancet*, **ii**, 426-7.

22.7 Tulburări ale transmisiei neuromusculare

J. NEWSOM - DAVIS

Miastenia gravis

Introducere

Miastenia gravis este o boală postsinaptică mediată imun, caracterizată prin fatigabilitate musculară. Ea poate debuta la toate vârstele. Este una dintre cele mai bine înțelese boli autoimune. Antigenul (receptorii de acetilcolină, AChR) și anticorpii anti - AChR au putut fi identificați la nivelul sinapselor neuromusculare și, respectiv, în serul majorității pacienților. S-a putut stabili și modalitatea prin care AChR sunt deteriorați și se pierd. Recunoașterea naturii autoimune a miasteniei gravis a ajutat la explicarea efectelor uneori benefice ale timectomiei și a dus la folosirea crescândă a medicației imunologice, ambele îmbunătățind prognosticul acestei boli.

Miastenia gravis afectează toate rasele, dar formele clinice pot varia la acestea. Miastenia oculară și debutul în copilărie sunt mai frecvente la populația orientală decât la cea caucaziană. Prevalența miasteniei gravis este de 7 – 9 la 100000 în Europa de Nord, ceva mai mare pentru femei decât pentru bărbați; cifre relativ similare ale prelevanței provin din Japonia. Incidența anuală este de aproximativ 4 la un milion.

Fiziopatologie

Transmisia neuromusculară depinde de deschiderea canalelor ionice ale zonei musculare receptoare de Ach (AChR) sub acțiunea eliberării cuantelor de ACh determinate de sosirea potențialului de acțiune al nervului la nivelul terminalei axonale.

Potențialul de placă motorie care rezultă poate determina potențialul de acțiune al fibrei musculare ce duce la contracția musculară. Anomalia primitivă în miastenia gravis este lipsa AChR observabilă prin reducerea captării unui blocant specific marcat radioizotopic, ^{125}I - α - bungarotoxină (BUTx), un component al veninului unui șarpe indian.

Mecanismele de pierdere a receptorilor de acetilcolină (AChR)

Pierderea de AChR este determinată de anticorpi anti - AChR care sunt IgG heterogene și care pot fi detectați în ser prin teste radioimune (folosind ^{125}I - α BUTx) la aproximativ 85 % dintre pacienții cu miastenia gravis. Argumente pentru rolul patogenic al autoanticorpilor sunt aduse de răspunsul clinic favorabil al plasmaferezei, de transferul unor modificări fiziopatologice similare la animalele de experiență prin injectare de plasmă sau IgG de la bolnavii de miastenis gravis și de realizarea unui model experimental al bolii la animale prin imunizare cu produse purificate având afinitate pentru AChR. Mecanismele prin care antorpii anti - AChR determină lezarea și dispariția AChR includ liza mediată de complement, legături încrucișate cu reglări succesive și blocul agonist direct. Dintre acestea, liza mediată de complement pare să fie cea mai importantă. Imunoglobulinele și componentele complementului sunt prezente pe membrana postsinaptică iar studiile morfologice au stabilit în cazurile clare o simplificare marcată a faldurilor (crestelor) postsinaptice precum și lărgirea spațiilor sinaptice, aspecte congruente cu procese locale distructive. Când sunt severe, aceste modificări pot limita capacitatea de refacere completă, chiar dacă prezența autoanticorpilor este total suprimată.

Miastenă gravis „seronegativă“

La 15 % dintre pacienții cu miastenia gravis tipică care sunt „seronegativi“ pentru anticorpi anti - AChR prin testarea radioimună standard, factorii umorali apar fără îndoială că sunt responsabili de boală, deoarece pacienții răspund favorabil la plasmaferează și la administrarea de droguri imunosupresoare, iar prin plasma sau imunoglobulinele lor se poate transmite experimental boala neuromusculară la șoareci. Prin metode de colorare se poate decela existența complementului la nivelul plăcilor motorii ale acestor pacienți. La unii dintre aceștia, factorii activi pot fi copurificați cu IgM.

Anomaliile timusului

Timusul este frecvent anormal în miastenia gravis. Cel mai frapant fapt este prezența sa la 60 % dintre pacienții care fac boala cu debut precoce (vîrsta < 40 ani; tabelul 22.6). Se constată prezența în țesutul timic a multor foliculi limfoizi cu centre germinative care seamănă foarte bine cu cei găsiți în ganglionii limfatici periferici. AChR sunt prezenți în celulele mioide timice atât în cazurile cu miastenia gravis cît și în cazurile non-miastenice. Totuși, numai în miastenia gravis celulele timusului sunt capabile să sintetizeze în mod spontan anticorpi anti - AChR, existînd o bogăție de celule T AChR – reactive. Deși timusul nu este singurul loc în care pot apărea anticorpi specifici (alte locuri includ ganglionii limfatici, sângele periferic și măduva osoasă), el pare să fie un loc important, fapt demonstrat și de efectele favorabile ale timectomiei la grupul de bolnavi miastenici cu debût precoce.

Un număr mic de pacienți (10 %) au un timom, o tumoare timică cu celule epiteliale, care apare situată în mediastinul anterior și în care celulele epiteliale sunt amestecate cu limfocite imature. Unele tumori sunt local invazive, putând însămânța în cavitatea pleurală, dar metastazările la distanță sunt rare. În mod curios, ablația timusului nu ameliorează întotdeauna miastenia gravis și, ocazional, timectomia poate induce apariția miasteniei până atunci oculte.

Grupul de pacienți cu debut tardiv (cu vârste de peste 40 de ani) au în mod obișnuit un timus normal sau atrofic, la fel ca și grupul de seronegativi.

Clasificare

Miastenia gravis dobândită trebuie să fie deosebită de formele de boală ereditare/congenitale care nu sunt imunologice. Dar miastenia dobândită pare să fie o boală heterogenă (tabelul 22.6), afirmație argumentată de diferențele în patologia timusului, vârstele de debut, titrele anticorpilor anti - AChR și asocierile răspunsurilor imune. Aceasta implică diferențe în privința factorilor declanșatori. Astfel miastenia gravis indusă de penicilamină, care se întâlnește în artrita reumatoidă și în boala Wilson, prezintă o asociere HLA clasa II care o face deosebită de alte forme de miastenia gravis; în rest nu apar alte diferențe iar anticorpii anti - AChR sunt prezenți.

Diferitele subgrupe de miastenia gravis dobândită au indicații terapeutice diferite. Cazurile cu debut precoce răspund la timectomie în contrast cu cele cu debut tardiv sau seronegative, în timp de formele cu debut tardiv sau cele oculare seronegative par să răspundă în mod particular favorabil la terapie cu prednison. Miastenia gravis indusă de penicilamină dispare după cîteva luni de la suprimarea administrării drogului.

Miastenia gravis neonatală este datorată transferului transplacentar al anticorpilor anti - AChR care duce la o boală miastenică tranzitorie a nou-născutului. Ca și în alte situații care reduc capacitatea fătului de a se mișca, poate să apară artrogripoza. Este interesant că miastenia gravis a nou-născutului s-a putut observa și în cazul mamelor cu miastenia gravis seronegativă, fapt ce aduce argumente suplimentare în favoarea naturii sale mediate prin anticorpi.

Tabelul 22.6. **Miastenia gravis – trăsături tipice și subgrupe clinice**

	Vârsta de debut (< 40 ani)	Vârsta de debut (> 40 ani)	Timomul	Negativitate serică	Indusă de penicilamină
Timusul	Hiperplazie	Atrofie	Timom	Normal (?)	Normal
Titrul anti-AChR	Înalt	Scăzut	Intermediar	Absent	Scăzut
HLA-B8/DR3	+++/++	–/–	–/–	–/–	–/–
–B7/DR2	–/–	+/–	–/–	–/–	–/–
–BW35/DR1	–/–	–/–	–/–	–/–	+/++
IgH–Sμ 5,6kb	–	++	–	n/a	n/a
Clinic	Generalizată	Generalizată sau oculară	Generalizată	Oculară sau generalizată	Oculară sau generalizată

„Miastenia gravis familială“ este un termen nesatisfăcător, deoarece creşterea frecvenţei familiale se poate produce atât prin mecanisme de dobîndire cât şi prin cele ereditare/congenitale. La gemenii monozigotici, concordanţa pentru miastenia gravis dobîndită este de aproximativ 50 %, în timp ce la gemenii dizigotici ea nu există.

Trăsături clinice

Caracteristica esenţială a miasteniei gravis este scăderea de forţă a musculaturii scheletice, care se accentuează în paralel cu efortul fizic. Spre deosebire de oboseala muşchiului sănătos, în miastenia gravis nu există dureri asociate. O infecţie, un stres emoţional sau folosirea unui relaxant muscular în timpul unei intervenţii chirurgicale sub anestezie generală poate precipita apariţia primului episod clinic manifest de miastenia gravis. Simptomele la femei pot fi accentuate premestrual sau 1–3 luni postpartum.

Simptomul de debut cel mai frecvent este diplopia şi ptoza care apar la aproximativ 2/3 din cazuri, dar semnele oculare pot să apară oricând în evoluţie. La unii bolnavi, simptomele rămân numai la muşchii globului ocular (miastenia – forma oculară) şi titrul anticorpilor este de obicei scăzut sau absent. Mai frecvent, însă, simptomele sunt generalizate. Slăbiciunea musculară miastenică determină apariţia unei vorbiri nazonate, a unor dificultăţi în masticaţie şi deglutiţie, care cresc pe măsura desfăşurării actului alimentar; pot să apară regurgitări nazale şi un zâmbet tipic „rânjit“ („zîmbetul miastenic“). Uneori apar dificultăţi de susţinere a capului. Slăbiciunea musculară în membre afectează în mod particular braţele şi muşchii proximali ai membrelor inferioare care determină uneori căderea pacienţilor. Afectarea muşchilor respiratori este rară ca afectare de debut, dar poate fi ulterior o complicaţie redutabilă mai ales la bolnavii cu slăbiciune a musculaturii bulbare.

Semnele miasteniei gravis sunt exclusiv motorii şi uneori, în cazurile uşoare, pot fi puse în evidenţă numai după teste de oboseală. Stresurile emoţionale pot accentua slăbiciunea muşchilor prin apariţia, de exemplu, a ptozei şi dizartriei după consumarea unor stări conflictuale. Diplopia poate fi accentuată o dată cu efortul vizual iar semnele oculare pot fi asimetrice. Ptoza de oboseală este deseori prezentă şi determină bonavul să depună eforturi de menţinere a ploapelor în poziţie ridicată, eforturi care se aseamănă uneori cu un tic (semnul Cogan). Scăderea de forţă se poate manifesta şi în ocluzia palpebrală, în musculatura mimicii, în deschiderea sau închiderea gurii şi în flexia sau în extensia cefei. La nivelul membrelor, slăbiciunea la efort este obişnuită în musculatura proximală dar şi la nivelul tricepsului brahial şi muşchilor mici ai mâinilor. Amiotrofiile sunt rare şi apar numai la cazuri cu evoluţie îndelungată. Reflexele tendinoase sunt vii; când ele sunt diminuate sau absente se ridică posibilitatea unui diagnostic alternativ, cum ar fi sindromul miastenic Eaton - Lambert.

Ocazional, pot apărea aritmii cardiace care sunt deseori însoţite de depistarea anticorpilor antifibră miocardică. Alte tulburări autoimune şi alţi anticorpi apar mult mai frecvent decât ar apărea întâmplător; aici pot fi incluse bolile tiroidiene, LES, polimiozitele, diabetul insulinodependent, şi, mai rar, sindromul Eaton - Lambert.

Istoria naturală a miasteniei gravis include o perioadă activă de 5 – 7 ani, care poate fi progresivă, urmată de o perioadă de relativă liniştire, deşi recăderile ulterioare pot să apară. Remisiunile spontane apar la aproximativ 1 % din cazuri pe an şi sunt mai obişnuite la copii şi la cei cu boală seronegativă.

Diagnostic

Prezenţa unui titru seric crescut de anticorpi anti - AChR ($> 5 \times 10^{-10}$ mol/l) este specifică pentru miastenia gravis, fapt ce stabileşte în mod definitiv diagnosticul. Titrurile de $2–5 \times 10^{-10}$ mol/l sunt echivoce şi sunt caracteristice pentru forma oculară. Când testul nu este disponibil sau când titrul este normal, trebuie făcut un test intravenos cu edrofonium (tensilon). În testul cu tensilon pot să apară efecte adverse, fiind necesar să existe la dispoziţie un echipament de resuscitare precum şi o premedicaţie cu 0,6 mg atropină administrată intravenos. O doză test de edrofonium 2 mg i.v. provoacă o îmbunătăţire clară a fenomenului miastenic. În aceste cazuri o testare suplimentară nu mai este necesară. Altfel, trebuie administrate în continuare 6 – 8 mg; răspunsul este evident în aproximativ 30 s şi durează în medie 5 minute.

Cel mai sensibil indicator electromiografic în defectul transmisiei neuromusculare este creşterea *jitter*-ului, (a se vedea capitolul 2.5) dar acesta nu este specific pentru miastenia gravis. La pacienţii cu miastenie oculară *jitter*-ul poate fi crescut numai la nivelul orbicularului ochiului. Un decrement la stimularea electrică repetitivă de 3 c/s este detectabil la unii pacienţi. În miastenia gravis seronegativă, care include pe mulţi dintre cei cu miastenie gravis forma oculară, diagnosticul va depinde de trăsăturile clinice, de răspunsul la edrofonium şi de anomaliile EMG.

Timomul este decelabil prin CT mediastinală, deşi tumorile mari pot fi evidenţiabile şi prin radiografii simple. Mulţi pacienţi cu timoame au niveluri serice decelabile de anticorpi antimuşchi striaţi; aceştia din urmă pot fi decelaţi şi la pacienţii fără timoame. Timomul nu apare în miastenia gravis seronegativă. CT mediastinală poate decela un timom proeminent în miastenia gravis non – timomatoasă la grupul de bolnavi cu debut precoce.

Tratament

Tratamentul anticolinesterazic

La toţi pacienţii se vor constata ameliorări simptomatice după administrarea de droguri anticolinesterazice, dar cele mai nete se obţin în cazuri de gravitate medie. Drogul de elecţie este piridostigmina, administrată de 3 – 5 ori zilnic. Doza de început de 30 mg (pentru adulţi) trebuie uneori crescută la 60 – 90 mg, dar dozele mari trebuie administrate cu precauţie pentru evitarea apariţiei efectelor secundare colinergice şi scăderea pragului de reacţie a AChR la anticolinesterazice care a fost dovedită experimental la administrarea unor doze mari de astfel de droguri. Efectele secundare colinergice (colicile intestinale, secreţiile excesive) pot fi ameliorate de probantină (15 mg). Neostigmina nu pare să aibă avantaje clare asupra piridostigminei, având în plus o acţiune de mai scurtă durată. La pacienţii în care simptomele persistă în ciuda unui tratament anticolinesterazic optim trebuie să se recurgă la terapii adiţionale după cum se va vedea mai departe.

Timomul

Timomul trebuie extirpat pentru că există riscul extinderii locale prin infiltrare. Când extirparea este incompletă, este necesară radioterapia locală sau chimioterapia, mai ales în cazul însămânţărilor pleurale. În general, simptomele miastenice nu se ameliorează după timectomie şi este necesară administrarea unui tratament imunosupresor postoperator (a se vedea mai jos).

Miastenia oculară

Simptomele oculare care nu răspund la anticolinesterazice trebuie întotdeauna tratate cu prednisolon (formula de administrare alternativă, din 2 în 2 zile). Răspunsul terapeutic este mai bun, iar, dacă acesta lipseşte, diagnosticul poate deveni incert. Mulţi pacienţi vor avea remisiuni complete. O doză iniţială de 5 mg predmisolon din 2 în 2 zile, luată dimineaţa, poate fi crescută săptămânal cu 5 mg, continuându-se fie până la o remisiune totală fie până la atingerea unei doze maxime acceptabilă. Această doză ar trebui menţinută 2 – 3 luni, apoi redusă progresiv (cu 5 mg pe lună) până la stabilirea dozei minime eficiente. De obicei, simptomele revin dacă corticoterapia este complet stopată.

Miastenia gravis generalizată seropozitivă cu debut precoce

Pacienţii cu simptome generalizate şi debut precoce, seropozitivi, beneficiază de obicei de timectomie. Rezultatele unor statistici clinice consistente arată că 30 % dintre pacienţi vor avea remisiuni şi 40 – 50 % vor constata o îmbunătăţire substanţială a stării lor într-o perioadă de 1–3 ani postoperator. La restul de cazuri efectele timectomiei par a fi nule. Timectomia este astfel tratamentul de elecţie al acestui grup care rămîne simptomatic în ciuda administrării în mod optim a medicaţiei anticolinesterazice. Cei mai mulţi chirurgi optează pentru o abordare transsternală, în scopul de a extirpa total ţesutul timic. Timectomia transcervicală este mai simplă, dar extirparea timusului poate rămâne deseori incompletă. Intubarea nazotraheală va fi necesară de obicei 24 de ore postoperator şi cel mai bun lucru este ca bolnavul să rămână în secţia de terapie intensivă câteva zile, din cauza riscului unei deteriorări rapide determinate de infecţii intratoracice la care contribuie ineficienţa tusei. Riscul infecţiei este redus de administrarea de cefuroximă (1,5 g i.v. x 3/24 ore) intra- şi postoperator precum şi de fizioterapie postoperatorie. Folosirea excesivă de anticolinesterazice trebuie evitată, mai ales administrate sistemic, pentru că ele cresc cantitatea de secreţii bronşice.

Miniastenia gravis seropozitivă cu debut tardiv şi seronegativă

Dovezile că acest grup ar beneficia de timectomie sunt neconvingătoare. Mulţi dintre bolnavi vor răspunde favorabil la medicaţia imunosupresoare care, în prezent, este considerată medicaţia de elecţie pentru cei cu simptome generalizate inadecvat controlate cu piridostigmină.

Criza miastenică

Crizele pacienţilor cu diagnostic cert de miastenia gravis vor fi tratate iniţial pentru eliberarea căilor respiratorii superioare, ceea ce, de cele mai multe ori, înseamnă intubaţie orotraheală şi, în secundar, medicamentos, cu anticolinesterazice. Tratamentele imunologice (plasmafereza şi administrare de droguri imunosupresoare) vor fi apoi aproape întotdeauna necesare pentru ameliorarea stării pacientului.

Plasmafereza

Este o metodă preţioasă de obţinere a ameliorărilor de scurtă durată. Efectele cele mai bune se obţin printr-o procedură cu durată de 4–5 zile, timp în care la fiecare schimbare se înlocuiesc 50 ml de plasmă pentru fiecare kg-corp. Ameliorarea maximă se obţine la 2–3 zile după procedură şi durează 2–4 săptămâni. Durata ameliorării depinde de severitatea bolii. Accesul venos *via* vena femurală s-a dovedit a fi cel mai lipsit de efectele nocive. Indicaţiile acestei metode sunt:

- criza miastenică;
- controlul simptomelor pre- şi posttimectomie la bolnavii cu scădere severă de forţă musculară;
- la iniţierea tratamentului cortizonic la pacienţii cu formă generalizată sau bulbară de miastenia gravis, moment în care pot apărea deteriorări în starea bolnavilor;
- la bolnavii cu evoluţie îndelungată care au necesitat multiple cure, inclusiv cu droguri imunosupresoare şi care trebuie readuşi sub control.

Tratamentul imunosupresor

Acest tratament are valoare la bolnavii cu simptome necontrolate sau insuficient controlate de către anticolinesterazice sau de către timectomie în cazurile selectate pentru această operaţie. Prednisolonul singur sau în asociere cu azatioprina formează baza acestui tratament. Administrarea iniţială de doze mari de prednisolon poate agrava simptomele miastenice. Acest risc este redus prin creşterea progresivă a dozei iniţiale (10 mg la două zile) până la doza de 1–1,5 mg/kg corp administrată din două în două zile. Creşterea se face pe parcursul a două luni, interval în care încep să apară efectele favorabile.

Prednisolonul combinat cu azatioprina (2,5 mg/kg corp) se recomandă actualmente în cazurile severe de miastenia gravis. Azatioprina acţionează lent şi de aceea nu se prescrie ca medicament unic. Doza maximă tolerată va fi continuată până la remiterea totală a simptomelor sau până la atingerea maximului de efect favorabil stabil; atingerea acestor obiective poate dura mai multe luni. Această doză poate apoi să fie redusă lent (de exemplu pentru prednisolon cu 5 mg/lună) până la valori minime capabile să controleze simptomatologia. La pacienţii care primesc azatioprină, trebuie controlate săptămânal timp de 8 săptămâni hemoleucograma şi funcţiile hepatice iar apoi controalele se vor face periodic, la 1–3 luni.

Unii pacienţi nu tolerează tratamentul cu prednisolon şi/sau azatioprină la doze maxime sau nu răspund favorabil după tratamentul adecvat aplicat timp de un an. La aceştia se va încerca tratamentul alternativ cu ciclofosfamidă, metotrexat sau ciclosporină A, la care efectele secundare pot fi mai supărătoare. În cazurile rezistente a fost ocazional folosită iradierea limfoidă totală.

Prognostic

Tratamentul imunologic a îmbunătăţit prognosticul pacienţilor cu miastenia gravis. Plasmafereza împreună cu tehnicile de terapie intensivă sunt metode valoroase în tratarea cazurilor cu acutizări. Tratamentul cu prednisolon induce remisia sau îmbunătăţirea remarcabilă la majoritatea pacienţilor cu miastenie oculară iar tratamentul combinat prednisolon - azatioprină aduce ameliorări substanţiale sau remisiuni în multe cazuri altădată nesatisfăcător controlate sau imposibil de controlat. Fără îndoială că aceste tratamente sunt nespecifice şi pot produce efecte secundare inacceptabile. Într-o boală mediată de anticorpi cum este miastenia gravis, unde antigenul este cunoscut, imunoterapia selectivă va deveni posibilă în viitor.

Sidromul miastenic Eaton - Lambert

Sindromul miastenic Eaton - Lambert (SMEL) este o boală a versantului presinaptic, mediată prin autoanticorpi, care determină scăderea de forţă musculară predominant proximal şi simptome autonome. Ţinta antigenică sunt canalele de calciu dependente de voltaj (adică stimulate de potasiu) din terminalele axonale de care depinde eliberare de ACh. Acest sindrom se asociază specific în majoritatea cazurilor cu cancerul pulmonar cu celule mici (CPCM). Natura sa autoimună a fost relativ recent demonstrată şi este de un interes particular pentru că stabileşte legături necunoscute în prealabil între unele boli neurologice şi cancere, oferind astfel un model de explicare a altor boli neurologice paraneoplazice.

Deşi iniţial recunoscut a fi asociat cancerului pulmonar, mai târziu acest sindrom a putut fi observat şi în afara acestei asocieri. Cazurile din cea de a doua categorie apar la copii şi la unii adulţi. Prevalenţa cazurilor de SMEL asociate cu cancer pulmonar este de 2–3 ori mai mare decât a celor neasociate, dar incidenţa poate fi încă şi mai mare pentru că, în cazurile cu asociere, durata de supravieţuire a pacienţilor este mult mai scurtă. Un studiu prospectiv asupra apariţiei SMEL la pacienţii cu CPCM stabileşte o prevalenţă de aproximativ 3 %, ceea ce înseamnă o incidenţă anuală de 4 la un milion, cifră similară cu cea a miasteniei gravis, iar exprimat în alţi termeni înseamnă că în Marea Britanie se decelează cam 250 cazuri noi pe an. Raritatea raportării acestei boli sugerează că în practica medicală acest diagnostic este uneori trecut cu vederea.

Fiziopatologie

Defectul primar în SMEL este reducerea numărului de canale de Ca^{+2} dependente de voltaj la nivelul terminalelor axonale, ceea ce duce, în secundar, la scăderea numărului de vezicule (cuante) eliberate sub influenţa potenţialului de acţiune al nervului cu consecinţa apariţiei unui bloc de conducere.

Mecanismul degradării canalelor de calciu dependente de voltaj

Anticorpii IgG anticanale de calciu sunt responsabili de pierderea acestora. Argumentele pro includ răspunsul clinic la plasmafereză, reproducerea la şoareci de experienţă a aceloraşi modificări fiziologice şi morfologice prin injectare de IgG - SMEL precum şi imunolocalizarea IgG - SMEL în zona activă presinaptică. Degradarea (pierderea) canalelor de calciu pare să se producă printr-o modulare secundară de către anticorpi bivalenţi cu acţiune încrucişată asupra canalelor adiacente. În contrast faţă de miastenia gravis, în acest caz nu există dovezi de implicare a complementului în pierderea canalelor ionice.

Dezvoltarea testelor diagnostice radioimune pentru anticorpi anticanale de calciu a fost stânjenită de lipsa certitudinii asupra cărora dintre subtipurile recent descoperite de canale de calciu dependente de voltaj i se datorează eliberarea transmiţătorului la nivelul terminalelor axonale. O toxină a unui melc marin radiomarcată - ^{125}I - ω - conotoxina, care este un blocant specific a canalelor tip N - detectează anticorpi prin teste imune la o parte dintre pacienţi. Totuşi, titrurile sunt clar crescute (peste cele ale martorilor) numai la 40 % dintre pacienţi, mai ales la cei mai sever afectaţi.

Rolul cancerului pulmonar cu celule mici

Cancerul pulmonar cu celule mici se crede că este de origine neuroectodermală şi poate deci să aibă determinanţi antigenici în sistemul nervos. Este tipul de cancer cu cele mai multe asocieri neurologice paraneoplazice care includ printre altele neuropatia senzitivă subacută, degenerările cerebeloase, encefalitele limbice şi mielopatiile.

Canalele de calciu membranare dependente de voltaj sunt influenţate de celulele CPCM, influxul de Ca^{+2} dependent de voltaj (adică stimulat de potasiu) putând fi demonstrat la nivelul liniilor celulare ale CPCM. Influxul de Ca^{+2} este substanţial redus în SMEL asociat cu CPCM, comparativ cu cazurile de control (SMEL neasociat cu CPCM) când celulele CPCM sunt preincubate în IgG-SMEL. Reducerea influxului de Ca^{+2} se corelează cu un index electromiografic al severităţii bolii. Canalele de calciu tumorale provoacă apariţia de anticorpi anticanale de calciu, părere susţinută de observaţia că infiltraţia cu macrofage a tumorii este mai importantă decât în cazurile non - SMEL şi că terapia specifică tumorală – rezecţia sau radioterapia locală – este deseori urmată de îmbunătăţirea afectării neurologice. Deci, în cazurile de SMEL, CPCM provoacă şi susţine răspunsul la autoanticorpi; stimulul în SMEL neasociat cu CPCM este încă necunoscut.

Trăsături clinice

Sindromul miastenic Eaton - Lambert poate apărea cu sau fără cancer pulmonar cu celule mici. În prima posibilitate, tulburările neurologice preced în mod tipic apariţia semnelor radiologice ale suferinţei pulmonare cu 2 ani şi în mod excepţional cu până la 5 ani, ceea ce înseamnă că răspunsul autoimun este iniţiat precoce în această tumoare cu malignitate crescută. Ca şi în alte boli autoimune, răspunsul imun particular creşte progresiv. HLA – B8 este în mod clar crescut în SMEL neasociat cu CPCM, dar mai puţin convingător crescut în SMEL asociat cu CPCM. În ambele forme există o asociere cu *markeri* specifici ai unor lanţuri grele imunoglobulinice.

Simptomele de debut sunt ale mersului: membrele inferioare par grele, înţepenite sau slabe. Simptome vegetative ca uscăciunea gurii, constipaţia, impotenţa la bărbaţi sunt de obicei prezente. Parezele sau paraliziile bulbare sunt rare dar diplopia apare în unele cazuri. Oboseala (fatigabilitatea) musculară nu este trăsătura dominantă ca în miastenia gravis. Simptomele pot fi uşoare în unele cazuri, dar în altele pot fixa bolnavul la pat.. Debutul este de obicei progresiv dar la unii pacienţi este subacut, conturând boala în 2–3 săptămâni.

Mersul pacientului este legănat. Ptoza palpebrală este uneori prezentă iar muşchii feţei şi ai cefei pot fi slăbiţi. La nivelul membrelor scăderea de forţă poate fi uniformă dar musculatura proximă este mai sever afectată. Tonusul muscular este normal şi nu există amiotrofii. Trăsătura diagnostică este o creştere de forţă în primele momente ale unui efort maximal însoţită de reapariţia unor reflexe tendinoase absente sau diminuate, testate înainte de efort. În cazuri avansate clinic, aceste manevre pot rămâne nedemonstrabile. Nu se pot decela tulburări ale sensibilităţii.

În SMEL apar cu frecvenţă crescută şi alte boli autoimune: vitiligo, boli tiroidiene precum şi incidenţa crescută a altor autoanticorpi.

Diagnostic

Diagnosticul se pune pe baza unor date EMG caracteristice care constau în amplitudinea iniţial redusă a unor potenţiale de acţiune musculară culese cu electrozi de suprafaţă şi evocate de aproximativ 6 stimulări electrice supramaximale ale nervului

corespunzător, urmate de creşterea cu mai mult de 100 % a amplitudinii răspunsurilor la continuarea stimulării. Electromiografia de fibră unică poate arăta un *jitter* crescut şi un decrement anormal al răspunsului, dar nici unul din aceste ultime comportamente nu sunt specifice SMEL şi diagnosticul poate fi eronat dacă nu se măsoară şi răspunsul EMG cu increment descris mai sus. Detectarea creşterii clare a titrului anticorpilor anticanale de calciu prin testul cu ^{125}I - ω - conotoxină este un argument diagnostic puternic în favoarea prezenţei SMEL la pacienţii cu modificări EMG sugerând miastenia gravis. Biopsia musculară arată o lipsă frapantă de fibre musculare tip 1, suficient de neobişnuite pentru a putea sugera diagnosticul de SMEL la cazuri nediagnosticate sau insuficient diagnosticate prin alte metode. În cazurile cu manifestări clinice incomplete la pacienţii cu risc de cancer pulmonar (fumători), investigaţiile trebuie repetate la intervale regulate, chiar dacă iniţial ele au fost negative.

Tratament

Investigaţiile trebuie să urmărească depistarea cancerului pulmonar. Dacă acesta este depistat şi tratat, va avea loc o ameliorare clinică a SMEL cu remisie în 3–6 luni.

Mulţi pacienţi pot beneficia de administrarea orală de 3,4 - diaminopiridină 10 mg × 3 – 4 ori pe zi, cu creşterea dozei la 20 mg dacă este necesar. Acest drog acţionează prin blocarea conductanţei de K^+ la nivelul terminalei axonale, prelungind astfel potenţialul de acţiune al nervului şi crescând posibilitatea de eliberare a transmiţătorului. Acest drog poate determina apariţia unor parestezii periorale şi distale timp de aproximativ 90 minute după ingestie. Supradozarea provoacă o stare de excitaţie centrală şi crize. Preparatul este în mod curent disponibil numai în centre speciale. Guanidina poate fi de asemenea utilă, dar riscul toxicităţii este mai mare.

Plasmafereza poate aduce beneficii pentru termen scurt în cazurile severe la ambele tipuri de SMEL. Prednisolonul (până la 100 mg la 2 zile) poate fi util în SMEL asociat cu CPCM. În SMEL neasociat cu CPCM, tratamentul care pare optim constă din asocierea de prednisolon cu azatioprină (2,5 mg/kg corp), unii pacienţi fiind total recuperaţi cu acest tratament. Când rezultatul este bun, se va recurge la utilizarea pentru un timp îndelungat a unor doze minime efieciente. Timusul în SMEL este normal iar timectomia nu este indicată.

Prognostic

În SMEL neasociat cu CPCM, prognosticul este substanţial îmbunătăţit prin introducerea tratamentului imunosupresor, deşi unii bolnavi sunt foarte rezistenţi la acest tratament. În SMEL asociat cu CPCM, prognosticul bolii neurologice este bun la pacienţii care supravieţuiesc peste 2 luni după tratamentul cancerului. Apariţia SMEL mult înainte CPCM permite tratarea precoce a celui din urmă, cu prognostic vital şi al suferinţei neurologice mult îmbunătăţite.

Miastenia ereditară/congenitală

Această grupă de boli este heterogenă, diferită genetic şi în care nu există anomalii imunologice. Cazurile pot fi sporadice sau transmise autosomal recesiv sau dominant. Defectul transmisiei neuromusculare poate fi presinaptic (tulburarea eliberării transmiţătorului), postsinoptic (deficienţa sau anomaliile AChR) sau datorat unui deficit de acetilcolinesterază.

Miastenia ereditară/congenitală trebuie suspectată la copii rezultaţi din căsătorii consanguine care dezvoltă simptome precoce sau din familiile cu antecedente de miastenie. Absenţa decelării anticorpilor anti - AChR este un criteriu diagnostic esenţial, iar un debut foarte precoce face din miastenie un diagnostic foarte puţin probabil. Examenul EMG poate arăta decrement iar *jitter*-ul este crescut în examinarea de fibră unică. O definire deplină a tulburărilor necesită examene EMG, morfologice şi un studiu de captare a α - bungarotoxinei pe placa neuromusculară, vizualizat pe lamele de biopsie musculară. Unii pacienţi răspund favorabil la administrarea intravenoasă de edrofonium (tensilon) şi la administrarea orală de piridostigmină, dar acest tratament nu este eficient în toate formele de boală.

Neuromiotonia dobândită

Neuromiotonia defineşte o stare cu contracţii musculare continue şi spontane determinate de hiperexcitabilitatea nervilor periferici. Pacientul simte pe deplin tresăririle musculare spontane şi crampele musculare care apar după eforturi. Transpiraţia poate fi excesivă. Neuromiotonia dobândită este o afecţiune rară care apare spontan şi este distinctă de neuromiotonia care se poate asocia cu neuropatiile ereditare senzorimotorii. Examinarea pune în evidenţă miokimia (trăsăririle sau fasciculaţiile musculare) care pot fi larg răspândite. Muşchii sunt câteodată hipertrofici. Reflexele pot fi normale sau diminuate, iar uneori forţa musculară este scăzută.

Cercetările recente au arătat că unele neuromiotonii dobândite sunt mediate prin anticorpi. Această boală poate fi asociată cu timomul şi cu miastenia gravis. Probe recente sugerează că ţinta antigenică pot fi canalele de K^+ dependente de voltaj de la nivelul terminalelor axonale care, în mod normal, controlează excitabilitatea nervoasă.

Diagnosticul se stabileşte prin prezenţa descărcărilor EMG caracteristice. Ele constau din descărcări musculare în dublete, triplete sau multiplete a căror apariţie este neregulată şi frecventă. La mulţi pacienţi aceste descărcări anormale sunt controlate de către fenitoină sau carbamazepină. În cazurile rezistente se pot încerca plasmafereza sau terapia imunosupresoare.

Bibliografie

Drachman, D.B., Adams, R.N., Josifek, LF., and Self, S.G. (1982), *Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis.* În: *New England Journal of Medine*, **307**, 769-75.

Engel, A.G., (1990), *Congenital myasthenic syndromes.* În: *Neuromuscular Transmission:Basic and Applied Aspects* (ed. A. Vincent and D. Wray), pp. 200-5, Manchester University Press.

Engel, A.G., Fukuoka, T., Lang, B., Newsom-Davis, J., Vincent, A., and Wray, D. (1987), *Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG: early morphologic effects and immunolocalization at the motor endplate.* În: *Annals of the New Yorik Academy of Science*, **505**, 333-45.

Fambrough, D.M., Drachman, D.B., and Satyamurti, S. (1973). *Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors.* În: *Science*, **182**, 293-5.

Garlepp, M.J., Dawkins, R.L., and Christiansen, F.T. (1983). *HLA antigens and acetylcholine receptor antibodies in penicillamine induced myasthenia gravis.* În: *British Medical Journal*, **286**, 338-40.

Lang, B., Newsom-Davis, J., Wray, D., Vincent, A., and Murray, N.M.F. (1981). *Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome.* În: *Lancet*, **ii**,. 224-6.

Newsom-Davis, J. (1992). *Diseases of the neuromuscular junction.* În: *Disceases oj the nervous system,* (ed. A.K. Asbury, G.M. McKhann, and W.I. McDonald), pp. 197-212, W.B. Saunders, Philadelphia.

Newsom-Davis, J. and Mills, K.R. (1993). *Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome): report of 5 cases and literature review.* În: *Brain,* **116**, 453-69.

O'Neil, J.H., Murray, N.M., and Newsom-Davis, J. (1988). *The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases.* În: *Brain,* **111**, 577-96.

Oosterhuis, H.J.G.H. (1984). *Myasthenia gravis.* În: *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs,* Churchill Livingstone, Edinburgh.

Patrick, J. and Lindstrom, J. (1973). *Autoimmune response to acetylcholine receptor.* În: *Science,* **180**, 871-2.

Rodriguez, M., Gomez, M.R., Howard, F.M., and Taylor, W.F. (1983). *Myasthenia gravis in children: long term follow-up.* În: *Annals of Neurology,* **13**, 504-10.

Sinha, S., Newsom-Davis, J., Mills, K., Byrne, N., Lang, B., and Vincent, A. (1991). *Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome).* În: *Lancet,* **338**, 75-7.

Vincent, A., Lang, B., and Newsom-Davis, J. (1989). *Autoimmunity to the voltage-gated calcium channel underlies the Lambert-Eaton myasthenie syndrome, a paraneoplastic disorder.* În: *Trends in Neurosciences* **12**, 496-502.

Vincent, A. and Newsom-Davis, J. (1985). *Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays.* În: *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry,* **48**, 1246-52.

Vincent, A., Li, Z., Hart, A., Barrett-Jolley, R., Yamamoto, T., Burges, J., Wray, D., Byrne, N., Molenaar, P., and Newsom-Davis, J. (1993). *Seronegative myasthenia gravis - evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function.* În: *Annals of the New York Academy of Science,* **681**, 529-38.

Willcox, N., Schluep, M., Ritter, M.A., Schuurman, H.J., Newsom-Davis, J. and Christensson, B. (1987), *Myasthenic and nonmyasthenic thymoma. An expansion of a minor cortical epithelial cell subset?* În: American Journal of Pathology, **127**, 447-60.

Willcox, N. and Vincent, a. (1988), *Myasthenia gravis as an example of organ-specific autoimmune disease.* În: *B lymphocytes in human disease* (ed. G. Bird and J.E. Calvert), pp. 469-506, Oxford University Press.

22.8 Miopatiile metabolice și endocrine

D. HILTON - JONES

În această secțiune vor fi prezentate tulburări ale musculaturii voluntare care se presupune că apar fie ca rezultat al unor dezechilibre primare sau secundare ale metabolismului muscular intracelular, fie ca rezultat al unor dezechilibre în fluxul ionic, deși în multe situații mecanismul sigur nu a fost încă definit.

Termenul de miopatie metabolică este cel mai frecvent folosit în cazul acelor tulburări în care există un defect primar, de obicei o deficiență de enzimă, pe calea biochimică de generare a energiei necesare contracției musculare (sinteza de ATP). Acest grup cuprinde bolile mitocondriale care sunt extrem de importante și care au fost scoase din obscuritate și descrise pe parcursul ultimilor 20 de ani; ele sunt răspunzătoare de miopatii metabolice primare văzute în practica medicală în mod obișnuit și care vor face subiect de discuții într-un capitol următor (22.9).

Miopatiile endocrine, nutriționale și toxice, inclusiv cele induse de medicamente pot fi considerate miopatii metabolice secundare.

Modificarea conductanței membranare pentru sodiu din paraliziile periodice primare și modificarea conductanței pentru clor din miotonia congenita sunt în relație cu disfuncțiile canalelor ionice. Mecanismul tulburărilor homeostaziei calciului din hipertermia malignă rămâne incert, dar poate fi în relație cu disfuncția receptorilor și eliberarea de calciu în reticulul sarcoplasmic.

Miopatiile metabolice primare

Sursa energetică principală a celulelor vii este adenosintrifosfatul (ATP). În timp ce în unele organe rata de utilizare a ATP este destul de constantă, în mușchii voluntari modificările de la repaus la o activitate susținută pot crește această rată de câteva mii de ori. Dacă cererea de ATP nu este satisfăcută, va apărea incapacitatea de contracție (de exeplu oboseala sau scăderea de forță musculară) care poate fi însoțită de distrugerea de fibre musculare. Se presupune că în multe miopatii metabolice primare simptomele derivă din insuficiența generării ATP și, deși aceasta ar putea fi o presupunere greșită, ea este totuși folositoare. Simptomele sunt deseori induse de o activitate musculară viguroasă care uneori rămâne fără efecte simptomatice; unii pacienți pot dezvoltă o miopatie progresivă cronică.

Substanțele majore producătoare de energie pentru geneza ATP în mușchii scheletici sunt glicogenul, acizii grași și glucoza (fig. 22.10). Contribuția fiecăreia dintre aceste substanțe depinde de stare de nutriție și, mai important, de intensitatea și durata exercițiului (efortului) muscular. O suprasimplificare a acestor căi metabolice ajută la înțelegerea unor trăsături clinice ale diferitelor forme de miopatie metabolică.

În repaus, sursa majoră producătoare de energie sunt acizii grași liberi circulanți cu o contribuție mai mică a glucozei circulante. Mici cantități de ATP pot fi generate în mod direct din glicoliză, dar mult mai importantă este reducerea cu producere macroergică de nicotinamid – adenin dinucleotidă (NADH) sau de flavin – adenin dinucleotidă ($FADH_2$) din glicoliză, din β - oxidarea acizilor grași și din ciclul Krebs. Transferul electronilor lor la oxigenul molecular prin lanțul transportor de electroni al mitocondriilor eliberează energie pentru generarea ATP (fosforilare oxidativă).

Creșterea cererii de generare de ATP în cursul eforturilor musculare susținute nu poate fi asigurată numai pe această cale oxidativă. În aceste împrejurări, fluxul sanguin asigură eliberări insuficiente și inadecvate de oxigen și alte substanțe energetice iar compresia vaselor de sânge de către mușchii în contracție exacerbează deprivarea. ATP trebuie, așadar, generat pe o cale alternativă prin ruperea moleculelor de glicogen depozitate în fibra musculară. Lipsa relativă de oxigen duce la o creștere a nivelului de NADH și de piruvat. Acumularea de NADH va inhiba gliocoliza și, în acest mod, generarea de ATP, fapt evitat prin reducerea piruvatului la lactat, ceea ce explică acidoza lactică observată în tulburările metabolismului oxidativ.

Procesele adaptative au loc pe măsura continuării activității musculare; fluxul sanguin pentru mușchi crește, frecvența ratei respiratorii crește și acizii grași liberi sunt mobilizați din depozitele adipoase. Sursele principale de energie vor deveni stocul de glicogen din mușchi și acizii grași liberi circulanți cu o mult mai mică contribuție din partea glucozei circulante.

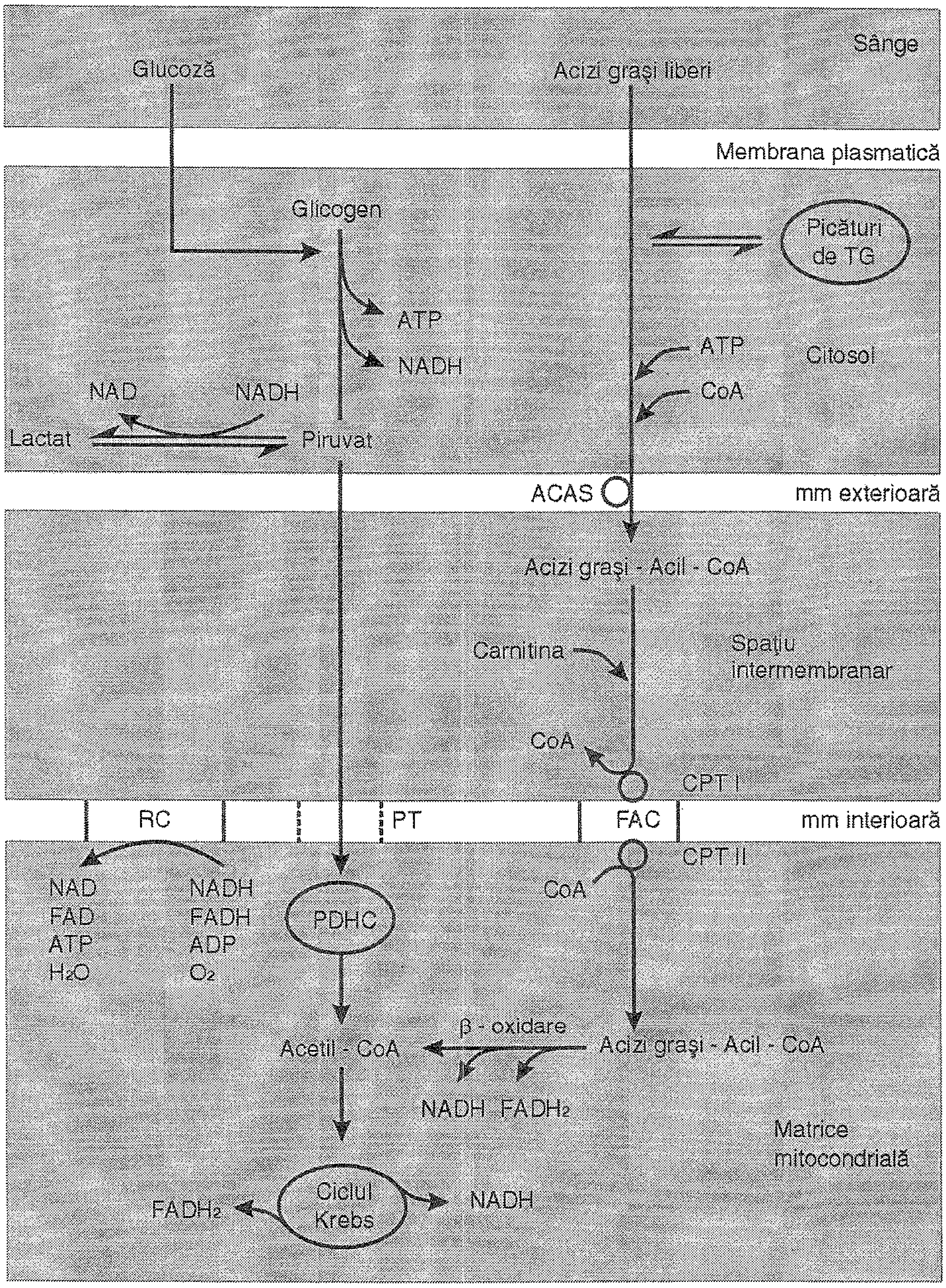


Fig. 22.10. Căile majore de producere a energiei în muşchii scheletici. ACAS: acyl - CoA sintetaza; ADP: adenosin difosfat; ATP: adenozin trifosfat; CoA: coenzima A; CPT: carnitin - palmitil transferaza; FAC: carnitin - acil - acizi graşi; FAD: flavin - adenin dinucleotidă; $FADH_2$: FAD redusă; mm: membrană mitocondrială; NAD: nicotinamid - adenin dinucleotidă; NADH: NAD redusă; PDHC: complex piruvat dehidrogenază; PT: piruvat translocază; RC: lanţ respirator; TG: trigliceride.

Din cele de mai sus se pot face unele deducţii confirmate şi în practica clinică. Tulburările metabolismului glucozei şi glicogenului pot fi asimptomatice în repaus, dar simptomatice în perioada incipientă a efortului muscular. Dacă este susţinut un regim de efort muscular scăzut, simptomele pot fi minore, pe măsura creşterii oxidării acizilor graşi (fenomenul celui de „al doilea suflu" din boala McArdle). Tulburările metabolismului acizilor graşi, insuficiente să determine tulburări în repaus, devin simptomatice în timpul unei activităţi musculare susţinute. Rolul central al fosforilării oxidative explică de ce tulburările lanţului respirator pot fi simptomatice în repaus. Aspectul clinic va depinde de defectul enzimatic, în funcţie de faptul dacă acesta este restrâns la nivelul muşchilor scheletici sau este generalizat. Aspectele sistemice pot fi dominante în tulburări ale β - oxidazei şi în bolile mitocondriale, dar sunt absente în boala Mc Ardle pentru că defectul enzimatic are specificitate musculară.

Tulburările metabolismului glucozei şi glicogenului

Multe din glicogenoze au implicări semnificative în activitatea muşchilor scheletici. Căile metabolice majore şi enzimele asociate acestor tulburări sunt ilustrate în fig. 22.11. Ele sunt tulburări transmise autosomal recesiv, cu excepţia deficienţei de fosfogliceratkinază care este transmisă recesiv prin cromozomul X. În cele mai multe dintre aceste tulburări, CK serică este crescută masiv după distrugeri musculare determinate de efort muscular.

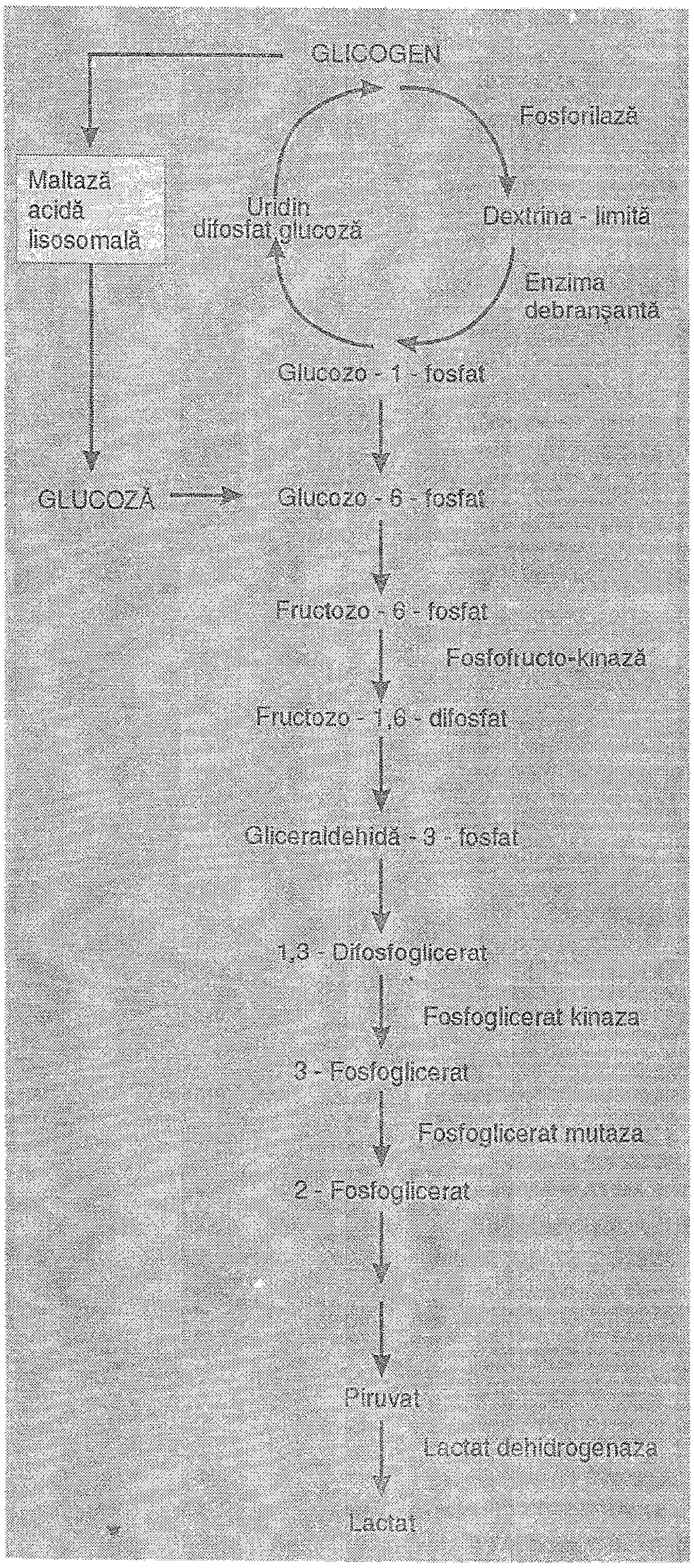


Fig. 22.11. Căile glicogenolizei şi ale glicolizei. Sunt indicate enzimele asociate unor sindroame clinice particulare.

Deficienţa de maltază acidă
(Glicogenoza tip II)

Maltaza acidă este o enzimă lisosomală implicată indirect pe căile energetice, iar simptomele induse de efortul muscular sunt absente. În forma infantilă (boala Pompe) există organomegalie extinsă ca şi afectări ale muşchilor scheletici. Boala este mortală în jurul vârstei de 2 ani şi se datorează unor insuficienţe cardiace şi respiratorii. Forma de la adulţi este de o importanţă considerabilă şi a fost probabil ignorată în stabilirea unor diagnostice. Cea mai clară trăsătură a bolii este o miopatie proximală, lent progresivă şi nedureroasă. Afectarea diafragmului este obişnuită şi un număr semnificativ de pacienţi se prezintă la medic cu simptome de insuficienţă respiratorie. Ventilaţia asistată nocturn ameliorează starea şi poate prelungi viaţa pentru mai mulţi ani. Biopsia musculară este de obicei sugestivă, pentru că se observă vacuole care conţin glicogen dar diagnosticul este tranşat de teste enzimatice pe muşchi, fibroblaste sau leucocite sau prin demonstrarea granulelor de glicogen la coloraţia PAS în limfocitele din sângele periferic.

Există şi o formă clinică intermediară, juvenilă, cu supravieţuire limitată.

Deficienţa de miofosforilază
(Glicogenoza tip V sau boala Mc Ardle)

Debutul simtomelor are loc în copilărie iar aspectele cardinale sunt durerea musculară, scăderea de forţă în muşchi, înţepeneala precoce a acestora în timpul exerciţiului fizic, cu ameliorare în repaus. Exerciţiile fizice susţinute induc contracturi musculare dureroase cu linişte electrică la examenul EMG. Distrugerea fibrelor musculare este reflectată de existenţa mialgiilor şi a mioglobinuriei (urini închise la culoare, roşii) care dacă este severă poate determina apariţia insuficienţei renale. Dacă se menţine un nivel scăzut de activitate musculară, simptomele sunt uşoare pentru că acizii graşi liberi şi glucoza devin disponibili ca alternative energetice (fenomenul denumit „al doilea suflu").

Paraliziile musculare proximale progresive constituie motivul de prezentare la medic în cazurile cu debut tardiv.

Lipsa de formare a lactatului în timpul solicitării la efort a musculaturii antebraţului ischemiat (cu manşetă sau garou) are valoare diagnostică, dar nu este o probă specifică şi poate da rezultate înşelătoare dacă deficitul enzimatic este parţial. Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin demonstrarea absenţei colorării fosforilazei sau prin teste enzimatice făcute pe secţiuni din biopsia musculară.

Deficienţa de amilo - 1,6 - glucozidază numită şi enzimă debranşantă
(Glicogenoza tip III sau boala Cori - Forbes)

În copilărie, trăsăturile principale ale acestei tulburări sunt hepatomegalia, hipoglicemia şi tulburările de creştere. În adolescenţă simptomele din partea musculaturii devin mai evidente. Un mic grup dintre pacienţii adulţi pot să acuze simptomele musculare, dar evocă faptul că în copilărie aveau un abdomen proeminent. Sunt prezente însă intoleranţa la exerciţiu fizic şi o miopatie proximală lent progresivă.

S-a putut constata recent că cei mai mulţi pacienţi dezvoltă o cardiomiopatie fatală.

Testul la efort al antebraţului ischemiat arată o diminuare a formării de lactat, biopsia musculară arată acumulări de glicogen iar administrarea de glucagon nu produce un răspuns hiperglicemiant. Testele enzimatice pot fi efectuate pe ţesuturi din muşchi, ficat, pe eritrocite sau pe leucocite.

Deficienţa de fosfofructokinază
(Glicogenoza tip VII sau boala Tarui)

Aspectul clinic este similar deficienţei de miofosforilază, dar deficienţa de fosfofructokinază manifestată şi în eritrocite determină în plus apariţia unei anemii şi a gutei. Diagnosticul se stabileşte prin teste imune pe ţesut muscular biopsiat.

Tulburări ale gliocolizei distale

Deficienţa de fosfogliceratkinază, fosfogliceratmutază şi de lactat - dehidrogenază au fost descrise recent. Toate trei se prezintă cu intoleranţă la efort şi cu mioglobinurie. Este foarte probabil să existe şi alte defecte ale glicolizei cu simptome similare care urmează să fie descoperite.

Tratamentul

Nu există încă tratament specific pentru vreuna din bolile descrise mai sus. Măsurile dietetice s-au dovedit ineficiente. Pacienţii trebuie să fie conştienţi de riscurile asupra funcţiei renale provocate de mioglobinurii şi deci să evite efortul fizic intens.

Tulburările metabolismului lipidic

Spre deosebire de glicoliză, metabolizarea lipidelor este în întregime dependentă de procesele oxidative şi există o strânsă relaţie între tulburările ce vor fi descrise mai jos şi defectele lanţului respirator mitocondrial (a se vedea subcap. 22.9). Acumularea de lipide în muşchi, decelabilă histologic, este o consecinţă a tulburării lanţului respirator mitocondrial.

Acizii graşi liberi, în principal din sânge dar şi din particulele de trigliceride stocate în fibrele musculare, sunt sursa majoră de energie pentru muşchii în repaus sau în activitate (fig. 22.10). Ei sunt transformaţi într-un complex conţinând coenzima A (CoA) pe faţa externă a membranei mitocondriale, iar în interiorul matricei mitocondriale pot suferi o β - oxidare. Un transportor care include carnitina şi un sistem enzimatic numit carnitin - palmitil transferaza (CPT) este necesar pentru a permite complexului acid gras - CoA să traverseze membrana internă mitocondrială. Defectele de carnitină, CPT şi β - oxidative vor fi descrise în cele ce urmează.

Deficienţa de carnitină

Deficienţa de carnitină musculară determină fluctuaţii de forţă musculară şi stocare de lipide, iar deficienţa sistemică de carnitină produce scădere de forţă musculară şi episoade de sindroame Reye - *like* care pot fi recurente şi uneori fatale. A devenit din ce în ce mai clar că, în cele mai multe cazuri, aşa-numita deficienţă sistemică de carnitină şi poate chiar şi în unele cazuri pure de miopatie, deficienţa acestei enzime este secundară altor tulburări metabolice, de cele mai multe ori ale β - oxidării sau ale lanţului respirator mitocondrial.

Defectele β - oxidative

S-au descris multe defecte enzimatice, dar puţine sunt cu trăsături clinice clare. Acestea pot să se manifeste la nou-născuţi cu hipotonie, hipoglicemie, cardiomiopatie, tulburări de creştere şi moarte precoce. Debuturile mai tardive se manifestă cu crize Reye- *like*, scădere de forţă musculară şi cardiomiopatie care pot explica unele morţi subite ale copiilor bolnavi. Deficienţa secundară de carnitină este obişnuită.

O dietă bogată în hidraţi de carbon şi săracă în grăsimi poate fi favorabilă.

Deficienţa de carnitin - palmitil transferază

Este o tulburare care apare predominant la sexul masculin. Simptomele apar după efort muscular prelungit (mers prelungit) sau după posturi prelungite şi constă din dureri musculare urmate de mioglobinurii care pot determina instalarea insuficienţei renale. Diagnosticul poate fi sugerat de apariţia corpilor cetonici în sânge după posturi prelungite dar poate fi certificat de teste enzimatice făcute pe muşchiul scheletic. O dietă bogată în dulciuri şi săracă în grăsimi poate reduce numărul atacurilor.

Deficienţa de mioadenilat - deaminază

Această deficienţă a fost considerată a fi o cauză o mialgiilor induse de efort muscular, a scăderii de forţă şi a crampelor musculare, dar există încă controverse în această privinţă. Enzima catalizează reacţia AMP → IMP* + amoniu. În mod teoretic, această reacţie poate facilita producerea ATP prin retragerea AMP, cu creşterea fluxului prin reacţia adenilatciclazei 2 ADP → ATP + AMP. Acest diagnostic se stabileşte prin constatarea lipsei creşterii amoniului plasmatic în timpul testului de efort al antebraţului ischemiat şi prin demonstrarea histochimică a lipsei activităţii enzimatice.

Miopatiile endocrine

Scăderea de forţă este deseori întâlnită în bolile endocrine. Mecanismele sunt uneori greu de înţeles, miopatiile răspund favorabil la tratamentul dezechilibrului hormonal iar investigarea intensivă a componentei miopatice a suferinţei este rareori necesară. Cel mai comun model clinic de atingere musculară este scăderea forţei la nivelul centurilor.

Miopatiile din tulburările tiroidiene

Tireotoxicoza

În mod tipic, scăderea forţei musculare apare la scurt timp după debutul altor semne de tireotoxicoză astfel că 80 % din pacienţi se prezintă la medic cu scădere de forţă musculară demonstrabilă clinic. Musculatura scapulară este afectată înaintea celei pelvine. Atrofiile musculare sunt de obicei discrete. Deficitul motor distal asimetric, mialgiile, crampele şi fasciculaţiile pot să apară, dar sunt rare.

CK serică este de obicei normală. EMG arată semne de suferinţă musculară. Miopatia răspunde favorabil la tratamentul tireotoxicozei.

Paraliziile periodice tireotoxice

Cele mai multe cazuri au fost comunicate în Orient, cu mare predominanţă pentru sexul masculin. Trăsăturile clinice mimează pe cele din paralizia periodică familială hipokaliemică, iar atacurile încetează la reglarea funcţiei tiroidiene. Debutul atacului cu paralizie urmează, de obicei, simptomelor de hipertiroidie.

Oftalmoplegia Graves

Trăsăturile clasice ale acestei afectări includ lagoftalmia, retracţia şi infiltrarea pleoapelor, infiltrarea muşchilor extrinseci ai globilor oculari şi a ţesuturilor moi intraorbitare, ceea ce determină apariţie ptozei cu exoftalmie şi diplopie iar, în cazuri severe, ulceraţii corneene, edem papilar şi atrofie optică. O variantă importantă dar uneori trecută cu vederea este cea cu manifestări minime constând numai din diplopie.

În cazurile de gravitate medie, examenul CT orbital este important pentru că arată creşterea în volum a muşchilor extrinseci ai globilor oculari. Testele simple ale funcţiei tiroidiene pot fi

* IMP = inozin monofosfat (n.t.)

normale. Uneori este necesar să fie testați anticorpii antitireoglobulinici și antimicrosomali sau să fie măsurat hormonul eliberator de tireotrofină (TRH). Imunoglobulinele stimulatoare pentru tiroidă sunt prezente la cei mai mulți dintre pacienți.

Dacă pacientul este tireotoxic, este necesar tratamentul endocrin pentru a se ajunge la eutiroidie. Retracția pleoapelor poate să răspundă favorabil la administrarea topică de guanetidină în soluție de 10 %. Persistența unor probleme majore în legătură cu globii oculari necesită tratamentul cu doze mari de prednison, plasmafereză sau decompresie orbitală. Tarsorafia protejează corneea.

Boala tiroidiană și miastenia

Pacienții cu miatenia gravis au o incidență crescută a bolii tiroidiene incluzând hipertiroidismul, hipotiroidismul, tiroiditele Hashimoto precum și creșterea anticorpilor antitireoglobulinici și a fracțiunilor microsomale. Boala tiroidiană poate să preceadă sau să urmeze debutul miasteniei și ea poate fi considerată ca un factor destabilizator în evoluția celei din urmă. Aproximativ 5 % dintre pacienții cu miastenia gravis vor face boli tiroidiene, dar numai 0,1 % dintre pacienții tireotoxici vor face miastenie.

Hipotiroidismul

Miopatia tiroidiană poate fi asimptomatică, dar o ușoară scădere de forță musculară este probabil prezentă în majoritatea cazurilor. Chiar și în absența scăderii de forță, nivelul CK serice este uneori mult crescut. Relaxarea lentă a reflexelor tendinoase poate fi o prezență izolată. De regulă, apar crampe musculare dureroase. La copii, combinația hipotiroidism (cretinism), slăbiciune musculară însoțită de hipertrofia acestora este cunoscută ca sindrom Kocher - Debré - Semelaigne. La adulți, sindromul Hoffman circumscrie combinația hipotiroidism, scădere de forța și hipertrofie musculară, crampe musculare și mioedem (formarea unor proeminențe ale masei musculare la locul de percuție a mușchiului). Probabil că acestea sunt variante ale aceleași afecțiuni.

Toate simptomele miopatiei hipotiroidiene răspund favorabil la tratamentul cu tiroxină.

Tulburări ale axei hipofizo - adrenaliene

Din punct de vedere clinic, cea mai importantă suferință din această categorie este miopatia steroidiană iatrogenă.

Acromegalia

Scăderea de forță în musculatura proximală mai net exprimată pelvin decât scapular este prezentă la aproximativ 1/2 dintre pacienți ale căror acuze mai cuprind oboseala și mialgiile; amiotrofiile sunt rare. CK serică este ușor crescută sau normală. Prin normalizarea nivelului de hormon de creștere, miopatia se ameliorează dar recuperarea poate fi incompletă.

Hipopituitarismul

Deficitul de hormon de creștere în copilărie împiedică dezvoltarea armonioasă musculo-scheletică; slăbiciunea musculară nu este o trăsătură a acestei disfuncții. La adulți, panhipopituitarismul determină apariția slăbiciunii musculare și a oboselii care, de obicei, răspund la un tratament complex de substituție cu tiroxină și cortizon.

Excesul de ACTH

Se poate datora unui adenom hipofizar hiperfuncțional sau unei producții ectopice și constă într-un nivel crescut de glucocorticoizi, ceea ce determină apariția unui sindrom Cushing hipofizar sau ectopic. Scăderea de forță musculară este comună, fiind datorată excesului de glucocorticoizi. Aceeași tulburare musculară poate să apară în sindromul Nelson în care exsistă un nivel crescut de ACTH dar nu de glucocorticoizi.

Excesul de glucocorticoizi

Miopatia din sindromul Cushing este probabil legată de excesul de glucocorticoizi și trăsăturile clinice sunt asemănătoare miopatiei steroidice iatrogene. Steroizi 9 α-fluorinați ca dexametazonul, triamcinolonul și betametazonul au cel mai mare potențial de producere a miopatiei. Steroizii cu aplicare topică pot, de asemenea, produce miopatie.

Aspectul clinic cel mai frecvent este un deficit motor proximal lent progresiv, mai accentuat pelvin decât scapular, deseori dureros. Forma iatrogenă poate avea un debut mai acut.

Miopatia fără alte semne clinice de exces de glucocorticoizi este neobișnuită. CK serică este de obicei normală, iar biopsia musculară arată o atrofie nespecifică de fibre musculare tip 2.

Oprirea administrări steroizilor este urmată de ameliorare după câteva luni. Dacă terapia steroidiană trebuie continuată, este indicată folosirea preparatelor non-fluorinate cum ar fi prednisolonul, preferabil după formula alternativă (la 2 zile). Tratamentul cu succes al sindromului Cushing duce la recuperare.

Sindromul Conn

Scăderea de forță musculară este prezentă la aproximativ 75% dintre pacienți și este datorată hipokaliemiei asociate. Pot să apară și paralizii periodice hipokaliemice secundare.

Boala Addison

Scăderea de forță musculară, oboseală și durerea musculară apar la aproximativ 1/2 dintre pacienți. Rarele miopatii constau în contracturi progresive în flexie și paralizii periodice hiperkaliemice secundare. CK serică este normală sau ușor crescută. Tratamentului substitutiv cu gluco-corticoizi este curativ.

Tulburările calciului, vitaminei D și ale metabolismului parathormonului

Există interacțiuni complexe între metabolismul vitaminei D, homeostazia calciului și a fosfaților și activitatea parathormonului. Miopatiile apar în unele situații clinice, dar mecanismele fiziopatologice sunt neclare.

Osteomalacia

La 1/3 dintre pacienți simptomul de debut este scăderea forței musculare afectând centura pelvină. Există dureri osoase supărătoare. CK serică este de obicei normală.

Durerea răspunde favorabil destul de rapid la tratamentului cu vitamina D, dar scăderea de forță răspunde mult mai lent.

Hiperparatiroidismul primar

Mialgia, înțepeneala musculară și oboseala sunt obișnuite, dar scăderea de forță musculară este rară. Situația se rezolvă când ademonul paratiroid secretant este extirpat și nivelul seric al calciului scade la normal.

Osteodistrofia renală

Stadiul final de insuficiență renală este frecvent acompaniat de o miopatie care afectează în principal mușchii centurii pelvine, uneori cu dureri în fese și coapse. Simptomele răspund favorabil la dializă, transplant renal sau tratament cu vitamina D.

Osteodistrofia de dializă

Unii pacienți dializați dezvoltă o miopatie severă cu dureri osoase, fracturi și rezistență la tratamentul cu vitamina D. Boala este probabil legată de toxicitatea aluminiului.

Miopatia ischemică

Rareori apar miopatii ischemice dureroase datorate îngustării lumenului arterial prin depuneri calcare secundare insuficienței renale. Pot să mai apară ulcerații cutanate și infarcte ale colonului

Miopatii toxice și nutriționale

În timp ce malnutriția determină atrofii musculare, efectele miopatice specifice ale deficienței nutriționale sunt rare, cu o excepție notabilă amintită mai sus: deficitul de vitamină D. Miopatiile toxice sunt frecvente și se datorează consumului de alcool și al unor medicamente..

Miopatiile alcoolice

Alcoolicii cronici pot dezvolta afectări musculare proximale subacute sau lent progresive, cu amiotrofi ușoare care afectează în principal membrele inferioare. Încă nu este clar dacă efectele toxice se reflectă asupra mușchilor, nervilor sau a ambelor structuri și dacă cauza este toxică directă sau este legată de malnutriția care coexistă la alcoolici. Abstinența duce la ameliorări.

Mult mai dramatică este miopatia acută alcoolică, care de obicei apare după o beție. Pot apărea crampe extinse, dureri și scădere de forță, dar trăsătura caracteristică este tumefierea extrem de dureroasă a maselor musculare, care poate fi generalizată sau localizată. Mioglobinuria este prezentă ca și hiperkaliemia care apare în cazuri severe. CK serică este crescută iar biopsia musculară arată necroză acută. Recuperarea care poate fi incompletă are loc în mai multe săptămâni.

Deficiența de vitamină E

Deficiența de vitamină E determină probabil apariția unei miopatii, dar interpretarea acesteia este confuză datorită prezenței adiționale a unor neuropatii și a ataxiei.

Miopatiile medicamentoase

Sunt de multe ori nerecunoscute și necomunicate. Numeroase droguri sunt implicate și tot atâtea mecanisme patogenice sunt responsabile (tabelul 22.7); unele droguri pot afecta în mod egal mușchii și nervii periferici (de exemplu: vincristina, D-penicilamina, perhexilina).

***Tabelul 22.7* Miopatiile induse medicamentos**

Distrugeri locale/fibroze	Intramuscular
	Opiaceele
	Antibioticele
	Paraldehida
Necroze	Heroina
	Clofibratul
	Acidul epsilonaminocaproic
Mioglobinurie/rhabdomioliză	Heroina
	Metadona
	Amfetaminele
	Barbituricele
	Diazepamul
	Isoniazida
	Carbenoxolonul
	Fenforminul
	Amfotericina B
Miopatii inflamatorii	Procainamida
	D-Penicilamina
	L-Dopa
Paralizii hipokaliemice	Diureticele
	Carbenoxolonul
	Gliciriția (laxativ)
	Purgativele
Miopatii proximale subacute sau cronice	Corticosteroizii
	Clorochina
	β- Blocanții
Sindroame miastenice	D-penicilamina
	Antibiotice aminoglicozidice
Hipertermia malignă	Suxametoniul
	Ciclopropanul
	Halotanul
	Enfluranul
	Ketamina

Tulburări ale fluxului ionic

Unele miopatii sunt datorate fluxurilor ionice alterate iar la unele dintre ele s-au putut decela defectele specifice ale canalelor ionice.

Paraliziile periodice

Hipokaliemia marcată și hiperkaliemia de oricare cauză pot produce scădere de forță musculară sau paralizii (paralizii periodice secundare). Paraliziile periodice primare sunt familiale, de obicei transmise dominant și caracterizate clinic prin atacuri recurențiale de paralizie; ele au fost împărțite altădată în hiperkaliemice, hipokaliemice și normokaliemice pe baza nivelului kaliemiei serice din cursul atacului. Argumente recente arată că defectul primar este o anomalie a conductanței pentru sodiu a membranei musculare care în forma hiperkaliemică este secundară unei mutații a canalelor de sodiu de la nivelul mușchiului scheletic adult. Bazele moleculare ale paraliziilor periodice hipokaliemice nu au fost încă determinate, dar ele nu se înrudesc cu ale paraliziilor hiperkaliemice.

Paraliziile periodice hipokaliemice

De obicei, atacurile încep în decada a doua de viaţă iar apoi variază în frecvenţă, între episoade putând să se interpună zile sau ani. Scăderea de forţă musculară poate fi prezentă la trezirea din somn sau să apară în cursul zilei, în mod tipic ca răspuns la excese alimentare cu hidraţi de carbon sau în timpul repausului după eforturi musculare susţinute. Paraliziile ating mai mult membrele inferioare decât pe cele superioare, musculatura proximală mai mult decât pe cea distală, putând exista asimetrii. Paraliziile bulbare sau respiratorii sunt rare. Atacurile durează ore sau zile. În timpul atacului reflexele tendinoase sunt diminuate sau abolite. O paralizie proximală dar permanentă se poate instala spre vârstele mijlocii.

Nivelul potasiului seric scade în cursul atacului, dar nu în mod necesar sub limita inferioară a normalului. Dacă există dubii diagnostice, un atac patent se poate declanşa prin administrare de glucoză şi insulină.

Acetazolamida (până la 1,5 g/zi) este tratamentul de elecţie pentru prevenirea atacurilor. Atacurile acute răspund favorabil la administrare de potasiu. Atacuri aparent identice apar în asociere cu tireotoxicoza şi se pot rezolva o dată cu realizarea eutiroidiei.

Paraliziile periodice hiperkaliemice

Atacurile apar la o vârstă mai precoce decât în forma hipokaliemică dar nu durează atât de mult. Factorii precipitanţi includ frigul, postul alimentar, repausul după exerciţii fizice, sarcina, consumul de alcool şi încărcarea cu potasiu. Atacul poate fi avortat dacă se administrează băuturi dulci. Poate să apară o miopatie proximală progresivă. Miotonia este uneori prezentă (a se vedea mai jos).

Nivelul seric de potasiu poate creşte în timpul atacului, dar modificările sunt de multe ori minore.

Atacurile uşoare se corectează cu ingestii de hidrocarbonate. Diureticele kaliuretice previn de obicei atacurile.

Paramiotonia congenita

Paramiotonia congenita este o suferinţă moştenită prin transmisie dominantă caracterizată prin paralizii şi inţepeneală a muşchilor induse de frig şi care deseori este asociată cu paralizii periodice. Relaţiile între această tulburare şi paralizia periodică hiperkaliemică primară au fost mult timp dezbătute, dar argumente recente au arătat că paralizia periodică hiperkaliemică, paralizia periodică hiperkaliemică ca miotonie, paramiotonia congenita şi paramiotonia congenita cu paralizii periodice sunt tulburări alelice care implică sistemul de canale de sodiu tetrodotoxin – sensibil din muşchiul scheletic uman adult.

Miotonia congenita

Sunt recunoscute forme de transmisie autosomal dominante şi recesive. În formele dominante, debutul tinde să fie mai precoce, dar ambele apar de obicei în copilărie. Înţepenirea musculară este accentuată după repaus şi de frig; nu apare scăderea de forţă sau, când apare aceasta, este minimă. Fenomenul miotonic la percuţia muşchiului este prompt. În forma recesivă, hipertrofia musculară este mai accentuată.

Investigaţiile electrofiziologice indică o tulburare a conductanţei pentru clor la nivelul membranei fibrelor musculare, iar date mai recente aduc sugestii asupra unor mutaţii diferite ale canalelor de clor din muşchiul scheletic, diferenţe în corelaţie cu cele două forme: dominantă şi recesivă.

Hipertermia malignă

Trăsătura clinică cea mai importantă este o creştere rapidă a temperaturii corpului însoţită de rigiditate musculară generalizată care apar în timpul anesteziei. Alte semne includ erupţii cutanate, cianoză, tahipnee, tahicardie, aritmii cardiace şi instabilitate autonomă. Atacurile la indivizi succeptibili pot fi declanşate de administrare de suxametoniu sau agenţi anestezici (halotan, ciclopropan, enfluran, ketamină). O tulburare asemănătoare dar având la bază un alt mecanism poate apărea în şocul termic.

Atacurile pun în pericol viaţa. Tratamentul constră în evitarea medicamentelor declanşatoare pentru atacuri, reechilibrare hidroelectrolitică şi administrare de dantrolen 2 mg/kg corp.

La baza atacurilor stă o tulburare a homeostaziei calciului, cu influx crescut de calciu ionic în reticulul sarcoplasmic. Baza moleculară a suferinţei este incertă. Gena candidată a acestei tulburări a canalelor de calciu este situată pe cromozomul 19, dar studiile de cosegregare sugerează o heterogenitate genetică.

Boala este transmisă autosomal dominant. Screeningul pentru susceptibilitate include biopsia musculară şi testarea *in vitro* a reducerii pragului contractilităţii sub influenţa halotanului şi cofeinei. Sunt frecvente false rezultate pozitive dar falsele rezultate negative sunt foarte rare. Se speră ca în viitorul apropiat să se imagineze teste specifice de biologie moleculară.

Mioglobinuria

Mioglobina este o proteină care acţionează ca depozit de oxigen în interiorul fibrelor musculare. Mioglobinuria determină apariţia unor urini de culoare roşie închisă şi problema principală este că această proteină poate determina apariţia unor necroze tubulare renale cu instalarea consecutivă a insuficienţei renale. Numeroase tulburări sunt însoţite de mioglobinurie (tabelul 22.8). În bolile metabolice mecanismul presupus este insuficienţa utilizării sau disponibilităţi de substrat când cererile de energie din timpul eforturilor musculare sunt inadecvate. În alte tulburări este vorba de ruperea membranei plasmatice a fibrei musculare. Cauzele aparent idiopatice sunt, cu probabilitate, datorate unor defecte metabolice neidentificate sau unor infecţii.

Tabelul 22.8. **Cauzele mioglobinuriei**

Metabolice	Glicogenozele Deficienţa de carnitin – palmitil transferază Tulburări electrolitice severe
Activitate fizică intensă, stări febrile	Alergătorii de maraton Antrenamente militare Status epilepticus Hipertermia malignă Sindromul neuroleptic malign
Medicamente şi substanţe toxice	Diverse droguri (vezi tabelul 22.7) Toxine animale şi veninuri
Infecţii	Virale Şoc toxic Infecţii cu clostridii
Traumatisme	Sindromul de zdrobire Coma Alte cauze de ischemie severă Sindroame compartimentale Şocuri electrice
Miopati inflamatorii	Dermatomiozite Polimiozite

Bibliografie

Generală

Engel, A.G. and Banker, B.Q. (ed) (1986). *Myology*, McGraw-Hill, New York.

Brooke, M.H. (1986), *A clinician's view of neuromuscular diseases*, 2nd edn. Williams and Wilkins, Baltimore.

Walton, J.N., Karpati, G., and Hilton-Jones, D. (eds.) (1994). *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Miopatii metabolice

Angelini, C. (1990). *Defects of fatty-acid oxidation in muscle.* În: *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **4(3)**, 561-82.

Barsy, T. and Hers, H-G. (1990). *Normal metabolism and disorders of carbohydrate, metabolism.* În: *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **4(3)**, 499-522.

Layzer, R.B. (1990). *Muscle metabolism during fatigue and work.* În: *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, **4(3)**, 441-59.

Miopatii endocrine

Fells, P. (1991). *Thyroid-associated eye disease: clinical management.* În: *Lancet*, **338**, 29-32.

Ruff, R.L., and Weissmann, J. (1988), *Endocrine myopathies.* În: *Neurologic Clinics*, **6(3)**, 575-92.

Weetman, A.P. (1991). *Thyroid-associated eye disease: Pathophysiology.* În: *Lancet*, **338**, 25-8.

Miopatii toxice şi nutriţionale

Argov, Z. and Mastaglia, F.L. (1994). *Drug-induced neuromuscular disorders in man.* În: *Disorders of voluntary muscle*, 6th edn (ed. J.N. Walton, G. Karpati, and D. Hilton-Jones), pp. 989-1029, Churchill Livingstone, Edinburgh.

Tulburări ale fluxului ionic

Ebers, G.C. et al. (1991). *Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene.* În: *Annals of Neurology*, **30**, 810-16.

Fontaine, B. et al. (1990). *Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel α-subunit gene.* În: *Science*, **250**. 1000-2.

Fontaine, B., et al. (1991). *Different gene loci for hyperkalemic and hypokalemie periodic paralysis.* În: *Neuromuscular Disorders*, **1(4)**, 235-8.

Gronert, G.A. (1980) *Malignant hyperthermia.* În: *Anesthesiology*, **53**, 395-423.

Koch, M.C., et al. (1992). *The skeletal muscle cloride channel in dominant and recessive human myotonia.* În: *Science*, **257**, 797-800.

MacLennan, D.H., et al. (1990). *Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignat hyperthermia.* În: *Nature*, **343**, 559-61.

Mioglobinuria

Penn, A.S. (1986), *Myoglobinuria.* În: *Myology* (ed. A.G. Engel and B.Q Banker), pp. 1785-805. McGraw-Hill, New York.

22.9 Miopatiile şi encefalomiopatiile mitocondriale

A.E. HARDING

Definiţie

Termenele de miopatie şi encefalomiopatie mitocondriale desemnează un grup de boli heterogene din punct de vedere clinic şi biochimic exprimate prin anomalii structurale mitocondriale majore în muşchii scheletici. Fibrele roşii rugoase (*ragged red fibres*) care conţin acumulări periferice şi intermiofibrilare de mitocondrii anormale sunt puse în evidenţă prin coloraţia tricromatică Gomori, ele reprezentând caracteristica histologică principală a acestor tulburări. Aspectul a fost iniţial observat la pacienţii cu sindrom de oftalmoplegie externă progresivă cronică (OPE) şi/sau cu miopatie proximală, deseori ca scădere de forţă indusă sau acentuată de efort fizic. Acelaşi aspect a fost apoi găsit la copii şi la adulţi cu afectări multisistemice complexe cu afectare predominantă sau exclusivă a sistemului nervos central. Aceste boli mai pot cuprinde în combinaţii variate următoarele manifestări: retard psihomotor, demenţă, retinopatie pigmentară, ataxie, crize, tulburări ale motilităţii, episoade pseudoictale (stroke-like), surditate, neuropatii periferice precum şi manifestări non-neurologice: cardiace, endocrine şi hematopoietice.

Etiologie

Biochimia

Mulţi pacienţi cu encefalomiopatie mitocondrială au o creştere patologică a concentraţiei de lactaţi serici în timpul sau după exerciţii fizice, fapt sugestiv pentru o tulburare a metabolismului aerob din mitocondriile musculare şi defecte ale canalelor respiratorii mitocondriale, modificări demonstrate în majoritatea cazurilor investigate. Produsele principale rezultate din oxidarea piruvaţilor şi a acizilor graşi în matricea mitocondrială sunt bioxidul de carbon şi NADH. NADH este principalul substrat pentru cele patru complexe enzimatice ale lanturilor respiratorii (I – IV) care sunt încorporate în membrana mitocondrială internă. Electronii aparţinând NADH (şi $FADH_2$) merg pe lanţul transferului de electroni, eliminând în mod gradat energia care pompează protonii prin membrana internă. Acest proces utilizează oxigenul şi creează un gradient electrochimic protonic peste membrana internă. Acesta din urmă conduce la producerea de ATP din ADP şi fosfat prin complexul enzimatic ATP-sintetaza (complexul V) captat de pe membrana mitocondrială internă. Acesta energie este de asemenea folosită la transportul piruvatului, a altor substrate enzimatice mitocondriale şi a proteinelor mitocondriale incodate nuclear în matricea mitocondriilor.

Studiile funcţiei lanţurilor respiratorii şi a fosforilării oxidative în muşchi au identificat o varietate de defecte la pacienţii cu encefalomiopatii mitocondriale care implică complexe de lanţuri respiratorii unice sau multiple, toate asociate cu o mare varietate de sindroame clinice.

Genetica

Lanţul respirator mitocondrial are ca trăsătură caracteristică specială incodarea în două sisteme genetice: ADN mitocondrial (*mt* ADN) şi genele nucleare. Mitocondriile mamiferelor conţin

fiecare câte 5–10 molecule circulare de ADN aranjate în torsade duble de aproximativ 16,5 kilobaze (kb) lungime. ADN-ul mitocondrial incodează de la 13 până la aproximativ 67 subunităţi de lanţuri respiratorii mitocondriale şi sisteme de fosforilare oxidative: şapte subunităţi ale complexului I; citocromul *b* (complexul III); subunităţile I, II, şi III ale citocrom-oxidazei (complexul IV); subunităţile VI şi VIII ale ATP-sintetazei. Genomul nuclear incodează restul polipeptidelor din lanţul respirator şi controlează transportul lor în interiorul mitocondriilor. Replicarea, transcrierea şi translaţia genomelor mitocondriale sunt de asemenea dependente de produsele nucleare, deşi *mt* ADN incodează propriul său sistem de translaţie prezent sub forma a doi ARN ribozomali şi 22 ribozomi de transfer (*t* ARN). Funcţia de codare a *mt* ADN şi modul său de transmisie duce la ipoteza că defectele acestui genom ar putea produce encefalomiopatia mitocondrială. Cum *mt* ADN este un constituient al citoplasmei ovulului, el este deci transmis numai matern. Majoritatea pacienţilor cu encefalomiopatii mitocondriale nu au un istoric cu rude afectate, dar, când indivizii sunt afectaţi în mai mult de o generaţie, transmiterea maternă spre descendenţi este mult mai frecventă decât cea paternă.

În cazurile cu encefalomiopatie mitocondrială au fost comunicate mai multe tipuri de defecte ale *mt* ADN (tabelul 22.9). Cea mai obişnuită este o mare deteriorare ca lungime variabilă, între aproximativ 1,5 şi 9 kb. Deteriorarea *mt* ADN coexistă cu molecule normale în muşchi şi, uneori, în alte ţesuturi ale pacienţilor; ea este rareori detectabilă în sânge. Pacienţii cu astfel de deteriorări nu au rude afectate şi se pare că deteriorarea survine în timpul oogenezei mamei pacientului. Duplicaţiile *mt* AND au fost de asemenea descrise şi acestea probabil că reprezintă dimeri deterioraţi. În contrast cu pacienţii cu deteriorări, cei cu mutaţii punctuale ale mt ADN au în general rude afectate fie similar fie mai puţin sever din punct de vedere fenotipic. ADN mitocondrial mutant coexistă ca ADN mitocondrial normal în proporţii variabile în diferite ţesuturi, o situaţie denumită heteroplasmie.

Nu s-a comunicat niciun defect al genomului nuclear care să determine diferenţe de subunităţi ale lanţului respirator specific, deşi este probabil că ele pot exista. Două defecte ale *mt* ADN care au fost descrise se pare că sunt secundare unor anomalii genetice. Într-una din ele deteriorările multiple ale *mt* ADN sunt transmise autosomal dominant. Acesta se pare că se datorează unui defect de genă nucleară implicată în replicarea *mt* ADN. În cea de a doua, există un grad variabil de depleţie de *mt* ADN în diferite ţesuturi şi aceasta este (se pare) transmisă autosomal recesiv. Una peste alta, defectele primare ale *mt* ADN sunt răspunzătoare pentru 65% dintre encefalomiopatiile mitocondriale. Există o corelaţie mai bună între aspectele clinice şi defectele *mt* ADN decât între aspectele clinice şi leziunile biochimice, aşa cum se va discuta mai jos.

Aspectele clinice

Acestea sunt diverse dar pot fi sistematizate în patru mari categorii.

Acidoza lactică infantilă

Prezintă fenotipul cel mai sever, constând dintr-un copil moale la care se constată absenţa creşterii şi întârzieri în dezvoltare. Cheia diagnosticului este acidoza lactică, deşi deficienţa lanţului respirator nu este singura cauză a acestui sindrom; altele includ deficienţa de piruvat – dehidrogeneză şi defecte de β-oxidare. Pot exista trăsături extraneurologice care includ tulburări ale hematopoiezei, acidoza tulbură renală şi insuficienţa cardiacă. Studiile biochimice tind să arate defecte de complex I, IV sau multiple. Baza genetică a acestui tablou clinic este încă puţin cunoscută. Într-un grup de pacienţi cu pancitopenie, insuficienţă pancreatică şi hepatică (sindromul Pearson) exsistă un defect al *mt* ADN uşor detectabil în sânge. Alţii cu boli multisistemice au depleţii de *mt* ADN demonstrate în unele ţesuturi, gradul şi distribuţia acestora determinând fenotipul care poate include miopatie, encefalopatie, disfuncţie renală şi insuficienţă hepatică. Biopsia musculară de la copiii cu encefalomiopatie mitocondrială tinde să arate deficienţa de citocrom-oxidază, ce se poate demonstra prin coloraţii histochimice şi mai puţin prin aspecte de fibre roşii rugoase. În unele cazuri, situaţia este reversibilă, prognosticul fiind bun. Se crede că aceasta reflectă existenţă unei izoforme specifice de subunităţi de citocrom-oxidază care are relaţii cu diferite faze ale dezvoltării.

***Tabelul 22.9.* Defecte ale ADN mitocondrial în encefalomiopatii mitocondriale**

Defectul	Boala
Defecte mt ADN primare	
Deteriorări/duplicări simple mari (sporadice)	PEO, Sindromul Kearns Sayre
Mutaţii punctuale (pot fi FH materne)	
în genele *t* ARN (bp):	
8344, 8356	MERRF*
3243, 3250, 3271	MELAS/alte encefalomiopatii*
3260	miopatie/cardiomiopatie*
în structura cititoare (de copiere)	
8993	paralizii neurogenice, ataxie, RP*
Defecte mt ADN secundare unor mutaţii nucleare prezumtive	
Deteriorări multiple (AD)	PEO, miopatii, surditate, neuropatie
Depleţii (variază între ţesuturi) (AR)	Miopatie/encefalopatie/insuficienţă renală/insuficienţă hepatică

* Detectabile în sânge, deci cu un screening de teste utile; există alte mutaţii mai puţin comne. AD – autosomal dominant; AR – autosomal recesiv; *bp* – pereche de bază; FH – istoric familial; MELAS –encefalopatia mitocondrială cu acid lactic şi episoade ictale (*stroke-like*); MERRF – epilepsie mioclonică cu fibre roşii rugoase (*ragged red fibres*); PEO – oftalmoplegie externă progresivă; RP – *retinitis pigmentosa*.

Sindromul Kearns-Sayre şi oftalmoplegia externă progresivă

Oftalmoplegia externă progresivă are debut insidios şi apare de obicei în copilărie sau adolescenţă şi se manifestă cu ptoză şi limitarea oculomotilităţii în toate planurile. Oboseala, retinopatia tip „sare şi piper" şi scăderea de forţă proximală la nivelul membrelor sunt trăsături obişnuit asociate, iar prezenţa retinopatiei fixează diagnosticul de encefalomiopatie mitocondrială. Oftalmoplegia externă progresivă cuprinde o gamă largă de diagnostice diferenţiale incluzând miastenia gravis, boala oculară din distiroidii, miopatia congenitală şi distrofia oculofaringiană. Ultima debutează de obicei la adulţii şi are o modalitate de transmisie autosomal dominantă; disfagia este obişnuită, ea fiind rară în encefalomiopatia mitocondrială.

Sindromul Kearns-Sayre (KSS) este definit de oftalmoplegie externă progresivă şi retinopatie pigmentară cu debut înaintea vârstei de 20 de ani, cu una sau mai multe din asocierile următoare: ataxie, hiperproteinorahie (> 1g/l) şi tulburări de conducere cardiacă. Mai pot să apară diabetul, hipoparatiroidismul, statura scundă şi surditatea. Mulţi pacienţi cu encefalomiopatie mitocondrială au oftalmoplegie externă progresivă şi unele, dar nu toate, elementele sindromului Kearns-Sayre, ceea ce indică că oftalmoplegia externă progresivă, oftalmoplegia externă progresivă „plus" şi sindromul Kearns-Sayre sunt zone ale aceluiaşi spectru de boli, iar acest concept este susţinut de date genetice. Deteriorări ale *mt* ADN în muşchi au fost observate în 80–90% dintre pacienţii cu sindrom Kearns-Sayre, un procentaj similar a fost observat şi la cei cu oftalmoplegie externă progresivă şi retinopatie, procentaj aproape dublu faţă de cel observat însă la bolnavii cu oftalmoplegie externă progresivă izolată. Pacienţii cu un fenotip similar au uneori duplicaţii în tandem ale *mt* ADN. Toţi pacienţi cu sindrom Kearns-Sayre şi majoritatea celor cu oftalmoplegie externă progresivă sunt cazuri sporadice care reflectă în multe cazuri asocierea cu un defect *mt* ADN. Totuşi, unii pacienţi cu oftalmoplegie externă progresivă au mutaţii punctuale la perechea de bază 3243 (tabelul 22.9) şi, dacă acesta este cazul, poate fi vorba de o moştenire maternă. În unele familii, la care oftalmoplegia externă progresivă este transmisă dominant, pacienţii au deteriorări multiple şi diferite de *mt* ADN. Defectul genetic care stă la baza oftalmoplegiei externe progresive şi a sindroamelor de oftalmoplegie externă progresivă „plus" nu a fost încă precizat la toţi pacienţii cu encefalomiopatie mitocondrială.

Miopatiile

O proporţie restrânsă (aproximativ 15%) dintre pacienţii cu encefalomiopatii mitocondriale au scădere de forţă la nivelul membrelor şi al feţei izolată sau uneori acompaniată de ptoză, fără restricţie de oculomotilitate. Unii pacienţi au retinopatii. Scăderea de forţă musculară este uneori agravată de efort şi asociată cu creşterea concentraţiei serice de lactat proporţională cu efortul fizic. Deficienţa de complex I este caracteristică acestui grup. Poate să existe un istoric familial sugerând o transmisie fie maternă fie autosomal recesivă. Baza genetică a acestui sindrom este în mare parte necunoscută, deşi au fost observate mutaţii punctuale la perechea de bază 3243 sau mutaţii la poziţia 3260, ultimele fiind asociate clinic şi cu cardiomiopatii.

Encefalomiopatiile

Printre sindroamele encefalomiopatice mitocondriale sunt două care din punct de vedere clinic sunt foarte dinstincte şi anume epilepsia mioclonică cu fibre roşii rugoase (MERRF) şi encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică şi episoade pseudoictale (*stroke-like episodes*) (MELAS). Ele reprezintă mai mai puţin de o jumătate din numărul de cazuri cu encefalomiopatii şi există o suprapunere parţială, uneori considerabilă, între ele. Trăsăturile clinice caracteristice ale MERRF sunt mioclonusul, epilepsia şi ataxia. Debutul se situează în decada a doua sau a treia de viaţă. Aspectul clinic mai poate cuprinde surditatea, scăderea de forţă musculară, demenţa, atrofia optică, neuropatia şi lipomatoza multiplă. Crizele de pierdere a conştienţei sunt deseori fotosensibile şi includ absenţe, atacuri de cădere şi crize generalizate tonico-clonice. Miocloniile sunt induse de zgomote sau lumini bruşte iar electrofiziologic au trăsăturile mioclonusului reflex cortical. Studiile de biochimie musculară tind să arate o reducere a activităţii enzimatice a lanţurilor respiratorii. Sindromul este în mod obişnuit moştenit matern şi acesta reflectă o mutaţie punctuală a *mt* DNA la poziţia 8344, în aproximativ 80% din cazuri. Studiile genetice au arătat triada cardinală (mioclonus, epilepsie, ataxie) la cazurile tipice, iar rudele materne cu mutaţii pot fi asimptomatice sau pot fi parţial exprimate fenotipic numai cu surditate şi/sau epilepsie. În cadrul unor familii există unele corelaţii între proporţia de mutant *mt* ADN şi gravitatea clinică. Diagnosticul diferenţial al ataxiei mioclonice progresive cu epilepsie este larg şi include tulburări neurodegenerative genetice multiple, cum ar fi boala cu corpi Lafora şi boala Unverricht – Lundborg.

Pacienţii cu sindrom MELAS se prezintă la medic de obicei în copilărie sau la vârsta adultă tânără pentru episoade pseudoictale (*stroke – like episods*). Ei au deseori elemente migrenoase cu dureri de cap, vărsături şi tulburări de vedere, iar deficitul neurologic este deseori anunţat de o criză focală. Hemiparezele sau hemianopsiile persistă zile sau luni şi, de obicei, lasă sechele neurologice minore; după episoade multiple, efectele cumulative sunt handicapante, putând duce la demenţe, tetrapareze, cecitate corticală şi ataxie. Alte trăsături ca statura scundă, neuropatia periferică, surditatea şi oftalmoplegia externă progre-sivă sunt în mod obişnuit întâlnite. Deficienţa de complex I este defectul biochimic cel mai obişnuit. Aproape jumătate dintre pacienţi au rude materne afectate şi 80% din pacienţii cu acest sindrom au o mutaţie punctuală a *mt* AND la o genă a unui *t* ARN, la poziţia 3243. Ca şi în cazul mutaţiei de la 8344 (MERRF), rudele materne cu mutaţii pot avea un fenotip mai puţin sever (de exemplu numai surditate sau scădere de forţă musculară) sau pot fi neafectaţi clinic. Scăderea de forţă musculară nu apare la unii pacienţi şi nu toţi au fibre roşii rugoase. Spre deosebire de mutaţia MERRF, mutaţia 3243 este asociată cu un fenotip mult mai variat prezentat şi proporţia mutantului *mt* ADN nu se corelează cu severitatea clinică. Episoadele pseudoictale apar la numai 50% din cazurile cu această mutaţie şi unii au oftalmoplegie externă progre-sivă sau/şi numai miopatie sau gruparea surditate, ataxie şi demenţă cu debut la vârsta adultă. Cu acest defect *mt* ADN este în mod obişnuit asociat diabetul şi la o serie de rude apare asocierea diabet-surditate sau diabet sau surditate fără alte semne neurologice.

Un sindrom transmis matern cu scădere de forţă musculară, ataxie şi retinită pigmentară este asociat cu o mutaţie punctuală a *mt* ADN, care este neobişnuită prin faptul că este situată într-o genă codificatoare pentru proteine (subunitatea 6 ATP-ază) mai degrabă decât într-o genă *t* ARN. Sindromul Leigh, definit ca un sindrom de disfuncţie a trunchiului cerebral recidivant şi progresiv cu patologie caracteristică, este cel mai sever fenotip al acestui defect genetic în care există o mutaţie la perechea de bază 8344.

Diagnostic

Diagnosticul diferenţial al sindroamelor de encefalomiopatie mitocondrială este bogat mai ales pentru cele cu implicare a sistemului nervos central. Aceste diagnostice ar trebui luate în

considerație la copiii și adulții cu boli ale sistemului nervos central de origine neclară și cu afectări multisistemice. În afară de fenotipurile clare ca oftalmoplegia externă progresivă, MERRF, MELAS și sindromul Leigh, combinațiile de ataxie, demență și epilepsie împreună cu trăsături ca statura scundă și surditatea sunt sugestive pentru bolile mitocondriale. În sindroamele posibil encefalomiopatice este logic să se facă examenul *mt* ADN din sânge, ca metodă simplă și neinvazivă. La majoritatea pacienților simtomatici cu mutații la perechile de bază 3243 și 8344, acestea sunt detectabile în sânge, deși detectarea în mușchi este mai sigură pentru că aici modificările sunt mai constante. Dacă analizele sunt negative, analiza histochimică a mușchiului biopsiat este cea mai folositoare investigație. În afară de fibrele roșii rugoase, există dovezi de deficite focale de citocrom-oxidază detectabile histochimic. Totuși, fibrele roșii rugoase nu sunt prezente în mușchii tuturor pacienților cu atingerea predominantă a sistemului nervos central. Pe de altă parte, fibrele roșii rugoase se pot observa într-un mic procent (< 3%) la subiecții normali în vârstă sau în alte boli musculare, inclusiv în distrofiile musculare și în polimiozite.

O crește a concentrației lactice în sânge și LCR, mai ales după eforturi fizice, este obișnuită în encefalomiopatia mitocondrială, dar nu este prezentă întotdeauna, parțial din cauza dificultății pacienților în a efectua eforturi fizice consistente. CK plasmatică este deseori normală sau numai puțin crescută iar EMG poate fi normală în encefalopatii. În astfel de cazuri, examenele CT sau RMN pot arăta o serie de anomalii incluzând hipodensități multifocale, atrofii cerebrale sau cerebeloase sau calcificări ale ganglionilor bazali. Astfel de anomali sunt mai frecvente în sindromul MELAS. Implicări mai vaste pot fi constatate la ECG, ecocardiografii precum și prin investigații renale, endocrine și hepatice.

Prognostic

Prognosticul este determinat de vârsta de debut și de gradul de afectare a sistemului nervos central. Prognosticul este mai prost la pacienții cu acidoză lactică infantilă care nu pot supraviețui mult timp și la encefalopatiile tip MELAS care apar în copilărie. La cazurile cu oftalmoplegie externă progresivă izolată, tulburările pot fi minime iar speranța de viață este normală. Când oftalmoplegia externă progresivă este asociată cu retinopatie, trebuie efectuat anual un examen ECG pentru decelarea aritmiilor care, dacă apar, necesită implant de *pace-maker* Pacienții cu scădere de forță musculară la efort sunt extrem de susceptibili la acidoza lactică precipitată de efort, alcool, infecții intercurente; precauții în aceste direcții ar trebui să fie luate de toți subiecții cu tulburări ale lanțului respirator. Sunt uneori necesare perfuzii lente cu soluții bicarbonatate. În general, tratamentul acestor afecțiuni este dezamăgitor. Steroizii sau unii cofactori ai lanțului respirator, cum ar fi ubiquinona, menandiona și acidul acorbic deși subiecte de încurajare pentru bolnavi și vânzări în farmacii, nu au demonstrat efecte convingătoare cu îmbunătățirea stării pe termen lung. Disfuncția lanțului respirator poate să se asocieze cu deficitul secundar de carnitină; aportul suplimentar de carnitină ameliorează simptomele musculare ale acestor pacienți.

Bibliografie

Attardi, G. and Schatz, G. (1988), *Biogenesis of mitochondria.* În: *Annual Review of Cell Biology*, **4**, 289-333.

Ciafaloni, E., *et al.* (1992), MELAS: *Clinical features, biochemistry, and molecular genetics.* În: *Annals of Neurology*, **31**, 391-8.

DiMauro, S., Bonilla, E., Zeviani, M., Nakagawa, M., and De Vivo, D.C. (1985). *Mitochondrial myopathies.* În: *Annals of Neurolog*, **17**, 521-38.

Hammans, R.R., Sweeney, M.G., Brockington, M., Morgan-Hughes, J.A., and Harding, A.E. (1991). *Mitochondrial encephalopathies: molecular genetic diagnosis from blood samples.* În: *Lancet*, **337**, 1311-13.

Hammans, S.R., et al. (1993). *The mitochondrial DNA transfer* $RNA^{Lys}A{\rightarrow}G^{(8344)}$ *mutation and the syndrome of myoclonic epilepsy with ragged red fibres (MERFF): relationship of clinical phenotype to proportion of mutant mitochondrial DNA.* În: *Brain*, **116**, 617-32.

Hatefi Y, (1985). *The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system.* În: *Annual Review of Biochemistry*, **54**, 1015-69.

Holt, I.J., Harding, A.E., cooper, J.M., Schapira, A.H.V., Toscano, A., Clark, J.B. and Morgan-Hughes, J.A. (1989), *Mitochondrial myopathies: Clinical and biochemical factors of 30 patients with major deletions of muscle mitochondrial DNA.* În: *Annals of Neurology*, **29**, 600-8.

Marsden, C.D., Harding, A.E., Obeso, J.A., and Lu, C-S, (1990), *Progressive myoclonic ataxia (the Ramsay Hunt syndrome).* În: *Archives of Neurology*, **47**, 1121-7.

Moraes, C.T., *et al.* (1989). *Mitochondrial DNA deletions in progressive external opthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome.* În: *New England Journal of Medicine*, **320**, 1293-9.

Munnich, A., et al.(1992). *Clinical aspects of mitochondrial disorders.* În: *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **15**, 448-55.

Petty, R.K.H., Harding, A.E. and Morgan-Hughes, J.A. (1986). *The clinical features of mitochondrial myopathy.* În: *Brain*, **109**, 915-38.

Rotig, A., et al. (1990). *Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy.* În: *Journal of Clinical Investigation*, **86**, 1601-8.

Tatuch, Y., et al. (1992), *Heteroplasmic mtDNA mutation (T→G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high.* În: *American Journal of Human Genetics*, **50**, 852-8.

Trischler, H.J., et al.(1992), *Mitochondrial myopathy of childhood associated with depletion of mitochondrial DNA.* În: *Neurology*, **42**, 209-17.

Wallace, D.C. (1992), *Diseases of the mitochondrial DNA.* În: *Annual Review of Biochemistry*, **61**, 1175-212.

Zeviani, M., *et al.* (1991). *Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with a new mutation in the mitochondrial DNA* $t\text{-}RNA^{Leu(UUR)}$. În: *Lancet*, **338**, 143-7.

Zeviani, M. (1992) *Nucleus-driven mutations of human mitochondrial DNA.* În: *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **15**, 456-71.

22.10. Piomiozitele tropicale (miozitele tropicale)

D.A. WARRELL

Definiție

Termenul de polimiozite tropicale ar trebui restrâns la abcese musculare primare care apar în interiorul mușchilor scheletici. Această condiție trebuie diferențiată de abcesele extinse la mușchi fie de la infecții cutanate sau subcutanate fie de la osteomielite sau de la supurații localizate în alte locuri decât în mușchi.

Distribuție geografică

Miozitele tropicale apar mai ales în Africa tropicală, Malaysia, Tailanda, Indonezia, Oceania, America de Sud, Centrală și Caraibeană. Este des întâlnită în multe țări tropicale constituind 4% din spitalizări în Uganda și 2,2% din internările chirurgicale în spitalele din estul Ecuadorului. În climatele temperate, piomiozitele sunt extrem de rare, dar au fost descrise cazuri, mai

ales în asociere cu imunosupresii, cum ar fi cele din infecţia cu HIV, din splenectomii şi sindroame Felty.

Etiologia

Staphylococcus aureus este germenele ce mai frecvent găsit în culturile prelevate din aceste abcese. *Streptococcus pyogenes* (în mod obişnuit aparţinând grupului A) este responsabil pentru puţine dintre cazuri, dar piomiozitele tropicale trebuie diferenţiate de miozitele necrozante streptococice (cunoscute şi sub denumirile de piomiozite streptococice superacute sau miozite gangrenoase streptococice spontane) care sunt fulminante şi mai difuze, având o mortalitate foarte ridicată. Printre alţi germeni s-au mai găsit *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, E. coli* şi specii de *Pseudomonas*. Incidenţa mare a acestor piomiozite în ţările tropicale nu a putut fi explicată. În Africa şi America de Sud, boala este mai frecventă la populaţia indigenă. În cele mai multe comunicări se susţine că în 20% din cazuri există antecedente recente traumatice la nivelul muşchilor afectaţi. S-a sugerat că, prin analogie cu osteomielita, un hematom muscular constituie un cuib pentru înmulţirea unor germeni aflaţi în fluxul sanguin. Au fost sugeraţi câţiva factori predispozanţi: infecţii virale în antecedente apropiate (de exemplu cu arbovirusuri), debilitate generală, infecţii cu nematode, mai ales *toxocara, Lagochilascaris minor* sau *filaria*. Nu există argumente convingătoare pentru rolul vreunuia din factorii de mai sus în apariţia piomiozitei, dar anemia cu celule „în seceră" poate fi o cauză predispozantă într-o minoritate a cazurilor. Multe din abcesele asociate cu infecţii helmintice nu ar trebui numite piomiozite pentru că ele sunt mai degrabă abcese inter- decât intramusculare. De exemplu, *Dracunculus medinensis* poate determina apariţia unor abcese intermusculare profunde, infectate secundar cu *Staphylococcus aureus*.

Anatomie patologică

Abcesele pot fi mari, de obicei localizate dar septate şi sunt situate în muşchii scheletici, profund subfascial. Histologic se constată necroză focală de muşchi cu infiltrate celulare mononucleare şi edem inflamator.

Aspecte clinice

Piomiozitele tropicale pot să apară la orice vârstă, dar incidenţa cea mai mare se plasează în a doua decadă de viaţă. Sunt mai frecvente la bărbaţi. Simptomele de debut constau în durere şi împăstare musculară localizată la muşchiul afectat. Orice muşchi scheletic poate fi afectat, dar mai frecvent atinşi sunt muşchii trunchiului şi ai membrelor inferioare. De obicei există un abces unic dar pot exista abcese multiple în muşchi diferiţi. La palpare, într-un stadiu incipient, se constată împăstare nedelimitată cu edem a zonei supraiacente. Mai târziu se constituie o tumefacţie, o formaţiune proeminentă localizată, foarte sensibilă şi caldă. Se poate observa roşeaţa şi edemul pielii supraiacente care nu este însă primar implicată. Umflătura este nonfluctuentă şi nu există limfadenopatie locală. Simptomele şi semnele apar în câteva zile. Leucocitoza poate să nu existe. Eosinofilia este frecvent semnalată, dar ea există în mod obişnuit la populaţia în cauză. În ciuda unor distrugeri musculare considerabile la nivelul abcesului, enzimele musculare serice pot să nu fie crescute dar în unele cazuri poate să existe mioglobinemie, mioglobinurie şi insuficienţă renală acută. Complicaţiile sunt rare şi pot include extensia infecţiei de la nivelul muşchiului afectat la structuri vecine, cum ar fi articulaţiile cu apariţia artritelor septice, cavitatea pleurală cu apariţia empiemului pleural sau diseminările hematogene la valvele inimii. Mortalitatea pentru cazurile spitalizate este mai mică de 1,5%.

Diagnostic

Diagnosticul dierenţial se face cu colecţiile purulente din alte ţesuturi sau organe, cu hematoamele musculare, cu rupturile musculare, cu tumorile intens vascularizate sau necrotice ale muşchilor sau ale ţesutului conjunctiv din muşchi (cum ar fi rhabdomiosarcomul) şi cu edemele alergice sau inlamatorii musculare legate de migrarea unor helminţi ca Loa loa, Gnathostoma, Paragonimus sau Sparganum. *Staphylococcus aureus* apare de obicei în culturile însămânţate cu puroiul din leziune dar hemoculturile sunt pozitive la mai puţin de 5% din cazuri. Examenul cu ultrasunete sau CT sunt utile pentru localizarea abceselor şi pentru ghidarea acelor folosite în aspiraţii făcute în scop diagnostic sau chiar terapeutic.

Tratament

Se face explorare chirurgicală largă cu debridări şi drenaje. Deoarece cavitatea abceselor este deseori septată, aspiraţia prin ac este ineficientă. Tratamentul parenteral cu antibiotice de tipul penicilinei rezistente la β-lactamoză (flucloxacilină) trebuie început imediat, iar dacă agentul microbian este un streptococ din grupul A, antibioticul de elecţie este benzil-penicilina.

Bibliografie

Anand, S.V. and Evans, K.T. (1964). *Pyomyositis.* În: *British Journal of Surgery*, **51**, 917-20.

Chiedozi, L.C. (1979), *Pyomyositis: review of 205 cases in 112 patiens.* În: *American Journal of Surgery*, **137**, 255-9.

Echeverria, P. and Vaughan, M.C. (1975), *'Tropical myositis', A diagnostic problem in temperate climates.* În: *American Journal of Diseases of Childhood*, **129**, 856-7.

Fanney, D., Thomas, L.C., and Schwarty, E. (1982). *An autbreak of pyomyositis in a large refugee camp in Thailand.* În: *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **31**, 131-5.

Gibson, R.K., Rosenthal, S.J., and Lukert, B.P. (1984), *Pyomyositis: increasing recognition in temperate climates.* În: *American Journal of Medicine* **77**, 768-72.

Horn, C.V. and Master, S. (1968), *Pyomyositis tropicans in Uganda.* În: *East African Medical Journal* **45**, 463-71.

Kerrigan, K.R. and Nelson, S.J. (1992). *Tropical pyomyositis in eastern Ecuador.* În: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **86**, 90-1.

Levin, M.J., Gardner, P., and Waldvoper, F.A. (1971). *'Tropical' pyomyositis. An unusual infection due to Staphylococcus aureus.* În: *New England Journal of Medicine* **284**, 196-8.

Marcus, R.T. and Foster, W.D. (1986). *Observations on the clinical features, aetiology and geographical distribution of pyomyositis in East Africa.* În: *East African Medical Journal* **45**, 167-76.

Smith, P.G., Pike, M.C., Taylor, E., and Taylor, J.F. (1978). *The epidemiology of tropical myositis in the Mengo districts of Uganda.* În: *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **72**, 46-53.

Traquair, R.N. (1947), *Pyomyositis.* În: *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **50**, 81-9.

Index

C

D

E

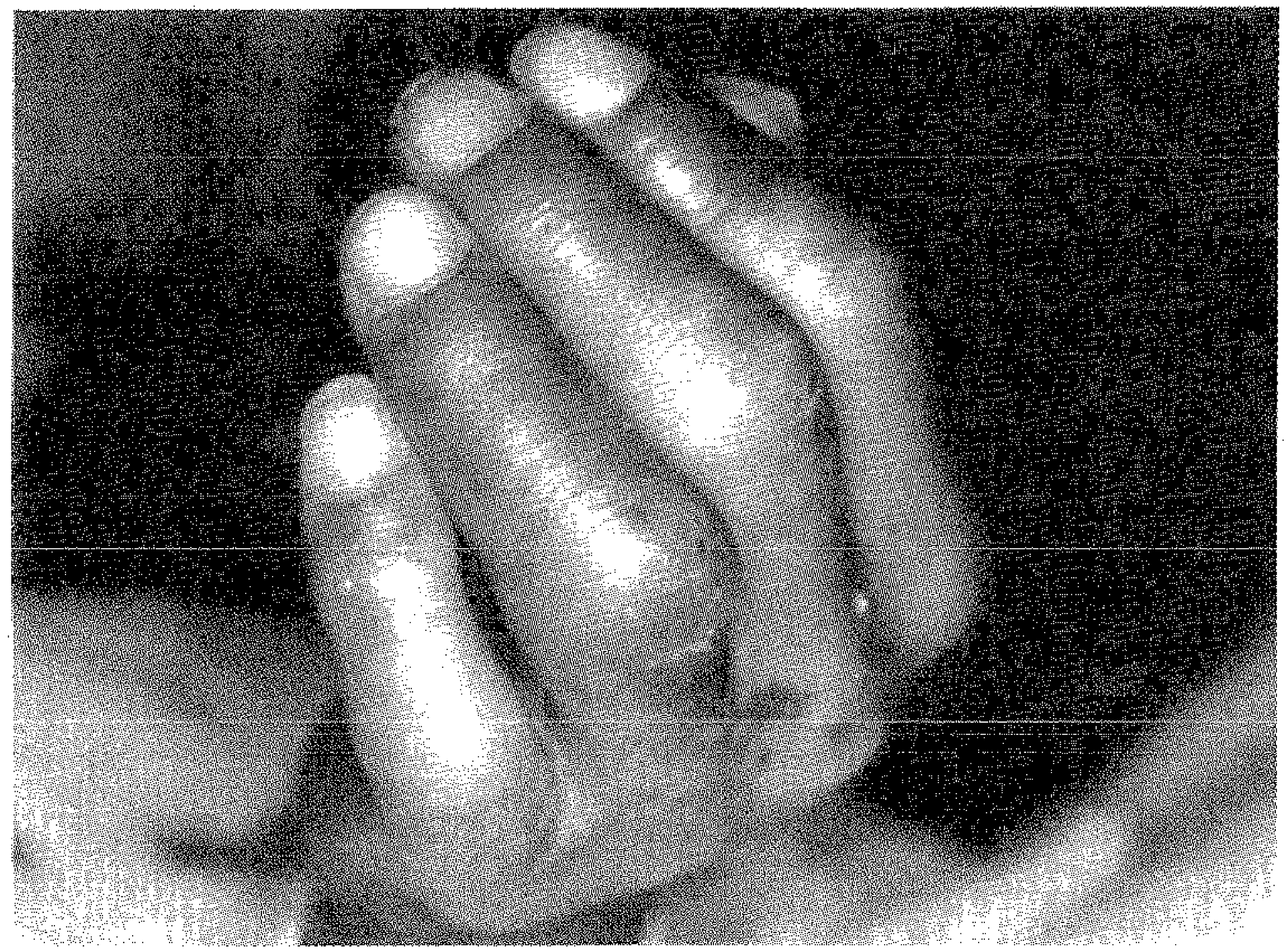
N

Ş

T

U

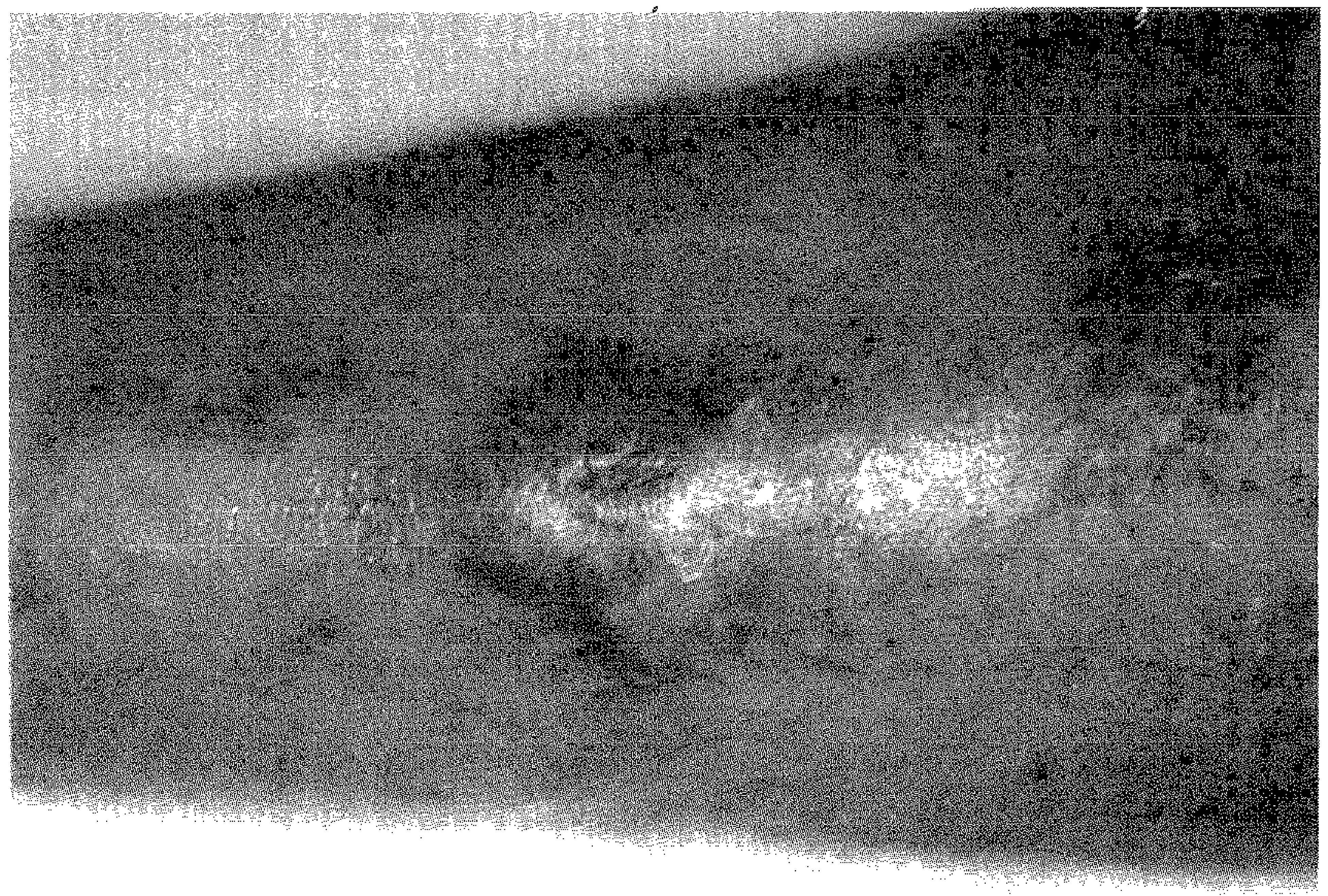
V



Planşa I. Artrite septice ale articulaţiilor interfalangiene la un caz de meningite cu strept. suis (bărbat thailandez de 73 ani).



(a)



(b)

Planşa II. Leziuni hemoragice pe faţă *(a)* şi pe piele *(b)* la caz de meningită cu strept. suis (bărbat thailandez de 63 ani). *(Copyright Prida Phuapradit).*